Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der hormonalen Unterbrechung der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von
Theodor Hofmeister
Approbierter Arzt aus Marburg

Marburg 1931

Gedruckt in der Buchdruckerei der Anstalt Bethel in Bethel bei Bielefeld

Aus der Universitäts-Frauenklinik zu Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer)

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der hormonalen Unterbrechung der Schwangerschaft

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg

vorgelegt von
Theodor Hofmeister
Approbierter Arzt aus Marburg

Marburg 1931

Gedruckt in der Buchdruckerei der Anstalt Bethel in Bethel bei Bielefeld

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 28. Januar 1932

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Referent: Geh. Med.-Rat Professor Dr. E. Kehrer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meiner lieben Frau gewidmet

Gliederung.

A. Die Hormone des Corpus luteum und der Hypophyse und ihre Bedeutung für die Gravidität . . . . . .

B. Schwangerschaftsunterbrechungsversuche durch Hormonmangel und Hormonüberschuß des

1.) Ovarium-Corpus luteum-Hormon . . . . .
2.) Hypophysen-Hormon . . . . . .
3.) Placenta-Hormon . . . . . .
4.) Schilddrüsen- Epithelkörperchen-Hormon .
5.) Nebennieren- Pankreas- Thymus- Epiphysen-Hormon . . . . . .
6.) Heterosexuellen Keimdrüsen-Hormon . . .

C. Eigene Versuche:

Schwangerschaftsunterbrechungsversuche mit

1.) Hodenimplantationen . . . . . .
2.) Testis-Extrakt Höchst-Injektionen . . . . .
3.) Diäthylin-Injektionen . . . . . .
4.) Testifortan-Injektionen . . . . . .

D. Zusammenfassung und Ergebnisse . . . . . .

E. Kritik . . . . . .

F. Literaturverzeichnis . . . . . .

G. Abbildung . . . . . .

H. Lebenslauf . . . . . .

Experimentelle Untersuchungen zur Frage der hormonalen Unterbrechung der Schwangerschaft.

A. Die Hormone des Corpus luteum und der Hypophyse und ihre Bedeutung für die Gravidität.

Die in den letzten Jahren in den Vordergrund des medizinischen Interesses getretene und durch die Untersuchungen von Aschheim-Zondek wesentlich geförderte Hormonforschung hat, besonders auf dem Gebiet der Gynäkologie, eine ganze Anzahl früher vollkommen rätselhafter Fragen zu beantworten vermocht. Wir wissen heute, daß gerade die Generationsvorgänge: die Eireifung in den Follikeln, der Follikelsprung, die Veränderungen der Uterusschleimhaut, die Einidation und ganz besonders die Schwangerschaft Vorgänge sind, die durch Hormone verursacht und geleitet werden, und daß vor allem die Gravidität einen hormonalen Höhepunkt im Leben des Weibes bedeutet, an dem fast das ganze System der Drüsen mit innerer Sekretion beteiligt ist.

Unter diesen Drüsen haben sich das Ovarium mit dem Corpus luteum und die Hypophyse als besonders wichtig für die Entstehung und Erhaltung der Schwangerschaft erwiesen. Das im Eierstock produzierte weibliche Sexualhormon und die Hypophysenvorderlappenhormone schaffen dem Ei nach der Befruchtung die optimalen Lebensbedingungen für die Fortentwicklung im Uterus. Sowie das Ei befruchtet ist, setzt — vor allem beim Menschen — eine Massenproduktion von Hormonen ein, die als Aufbauhormone in der Schwangerschaft verwendet werden.

Bis heute ist noch nicht endgiltig entschieden, von welchen Elementen des Eierstocks die innersekretorischen Leistungen hervorgebracht werden; für die Schwangerschaft selbst muß aber das Corpus luteum von besonderer Wichtigkeit sein. Darauf deutet schon sein anatomischer Bau hin, sowie seine Entstehung und sein Blütestadium im Beginn einer Gravidität, desgleichen seine Degeneration und sein Verschwinden von der Mitte bis zum Ende derselben.

Vielfache Untersuchungen am Tier über die Funktion des Corpus luteum und seine Bedeutung für die Schwangerschaft haben ergeben, daß das Schicksal der befruchteten Eier in der ersten Zeit der Trächtigkeit ausschließlich von dem gelben Körper abhängt, der die Aufgabe hat, die Ansiedlung des Eies im Uterus und sein Wachstum zu ermöglichen und zu erhalten. Dieser Effekt muß ein hormonaler, eine Fernwirkung sein, da für das in sich geschlossene Corpus luteum eine andere nicht möglich ist. Und zwar kann sich dieser Einfluß nicht auf das Ei selbst erstrecken, weil eine Verbindung zwischen Corpus luteum und Ei nicht besteht, sondern die Fern-

wirkung wird auf den Uterus ausgeübt, der unter diesem Antrieb die cyklischen Veränderungen seiner Schleimhaut vollzieht, die in ihrem prämenstruellen Zustand beim Menschen dem befruchteten Ei die Möglichkeit zur Nidation bietet. Das Gelbkörperhormon, das diese Veränderung im Uterus verursacht, wird von Zondek als das Hormon der Schwangerschaftsvorbereitung und Schwangerschaftsfürsorge bezeichnet. Außerdem wird im Corpus luteum noch ein zweites Gelbkörperchenhormon produziert, das die Ovulation und die Follikulin-Bildung hemmt, solange das Ei lebensfähig bleibt.

Das unbefruchtete Ei steht aber, wie die Untersuchungen von Aschheim und Zondek ergeben haben, unter der Herrschaft des Hypophysenvorderlappens. Das in diesem Teil der Hypophyse produzierte Hormon bringt und hält die Tätigkeit des Ovariums in Gang: Der Hypophysenvorderlappen ist der Motor der Ovarialfunktion, und bald nachdem Schwangerschaft eingetreten ist, überschwemmt er den weiblichen, menschlichen Organismus mit seinem Hormon.

Die Hypophyse, besonders der Vorderlappen, hat vielfache Beziehungen zum Genitalapparat und zur Schwangerschaft. Sie ist das übergeordnete, sexuelle Zentrum und produziert die allgemeinen, unspezifischen Sexualhormone im weiblichen und im männlichen Organismus. Da diese aber nur über die Keimdrüsen wirken können, steht somit auch das Ovarium mit dem Corpus luteum unter der Herrschaft der Hypophyse, so daß sich unter ihrer Oberhoheit die gesamte Entwicklung und Funktion der Generationsorgane und der Ablauf der Gestationsvorgänge abspielt.

Aus dieser hormonalen Bedingtheit und Hormongebundenheit der Schwangerschaft folgt, daß es möglich sein muß, sie durch eine experimentell gesetzte Störung der inneren Sekretion an geeigneter Stelle zu unterbrechen. Dies kann einmal dadurch geschehen, daß man die Kette der innersekretorischen Drüsen unterbricht. Am einfachsten und vollständigsten erreicht man das durch Exstirpation von leicht zugänglichen Drüsen, deren Hormone als unbedingt notwendig für die Entstehung und Erhaltung einer Gravidität erachtet werden. Ein auf diesem Wege hervorgerufener Hormonmangel muß dann zum Abortus führen.

Ferner läßt sich eine Schädigung der die Schwangerschaft erhaltenden inneren Sekretion dadurch erreichen, daß man ihr Gleichgewicht stört. Dies erzielt man am besten durch Hormonzufuhr entweder durch Implantationen ganzer Drüsen, bezw. Teilen von ihnen, oder auch durch Gaben von Hormonpräparaten. Sobald man diese Hormondosen bis zu schweren Graden einer endokrinen Störung steigert, muß die Schwangerschaft durch den Hormonüberschuß als solchen oder durch seine Folgen im Organismus gefährdet, bezw. unterbrochen werden, vorausgesetzt, daß in dem schwangeren Körper nicht etwa schon vorher ein Mißverhältnis in der inneren Sekretion bestanden hat, z. B. starke Hypofunktion der Drüse, deren Hormon man zuführt.

Eine Unterbrechung der Gravidität muß sich auch durch die Zuführung eines direkt schwangerschaftfeindlichen Hormons erreichen lassen. Hier wäre vor allem das heterosexuelle Keimdrüsenhormon zu erwähnen, was an anderer Stelle näher ausgeführt ist (s. S. 25 ff.).

In dem 1. Teil meiner Arbeit habe ich alle mir bekannt gewordenen Versuche, die die Unterbrechung einer Schwangerschaft auf hormonalem Wege, durch Herbeiführung eines Zustandes von Hormonmangel oder Hormonüberschuß im schwangeren Organismus, zum Ziele gehabt haben, zusammengestellt und kritisch betrachtet, im 2. Teil beschreibe ich meine eigenen Versuche, die denselben Zweck durch Zuführung des heterosexuellen Keimdrüsenhormons verfolgten.

B. Schwangerschaftsunterbrechungsversuche durch Hormonmangel und Hormonüberschuß des

1) Ovarium- Corpus luteum-Hormon.

Die ersten Versuche, eine hormonale Unterbrechung der Schwangerschaft zu erreichen, mußten sich logischerweise auf die Drüsen erstrecken, die als besonders wichtig für die Entstehung und Erhaltung der Gravidität erkannt worden waren.

An erster Stelle stehen in dieser Beziehung die klassischen Versuche von Fränkel, die er im Jahre 1900 zur Erforschung der Funktion des Corpus luteum an Kaninchen unternommen und 1903 veröffentlicht hat, und die zur Aufstellung des Born-Fränkel'schen Gesetzes geführt haben, welches besagt, daß der gelbe Körper eine Drüse mit innerer Sekretion ist, deren Inkrete diejenigen Veränderungen bewirken, welche dem Ei die Ansiedlung und erste Entwickelung im Fruchthalter ermöglichen.

In der 1. Versuchsgruppe ließ Fränkel 13 Kaninchen belegen und kastrierte sie 1—6 Tage später. Nach einiger Zeit wurden die Tiere getötet und seziert: der Uterus war bei allen leer. Daß die Versuchstiere bei der sprichwörtlich gewordenen Fruchtbarkeit der Kaninchen alle nicht konzipiert hatten, war ausgeschlossen. In einer 2. Versuchsreihe zerstörte Fränkel bei 11 belegten Kaninchen die Corpora lutea mit einer feinen galvanokaustischen Nadel: bei der nach wenigen Tagen erfolgten Sektion waren die Uteri auch leer; eine Schwangerschaft war niemals zustandegekommen.

9 einwandfrei schwangeren Kaninchen wurden am 8.—20. Tage nach dem fruchtbaren Coitus die beiden Ovarien exstirpiert oder sämtliche Corpora lutea ausgebrannt. Stets haben sich die bei einer Operation konstatierten und gezählten Eikammern zurückgebildet.

Ferner wurde die Kastration mehrerer trächtiger Kaninchen ausgeführt, und die Corpora lutea wurden sofort in die Bauchhöhle versenkt. In allen Fällen erfolgte Rückgang der Gravidität. Ehe die transplantierten Corpora lutea einheilten und wirken konnten, war das Schicksal der Eier bereits besiegelt.

1910 veröffentlichte Fränkel 277 neue Versuche, darunter 10 Kastrationen am 1.—6. Tage post coitum: der Uterus blieb leer.

48 mal Entfernung aller gelben Körper: keine Gravidität. 19 mal Ausschaltung der ganzen Eierstöcke 7—14 Tage post coitum: es kam keine feststellbare Schwangerschaft zustande, jedenfalls erfolgte kein Wurf.

52 mal Wegnahme oder Zerstörung sämtlicher Gelbkörper vom 7.—14. Tage post coitum: es wurde keine Schwangerschaft ausgetragen.

Wenn die Ovarien bezw. Gelbkörper in der 2. Hälfte der Tragzeit entfernt wurden, beobachtete er in einzelnen Fällen Weiterentwicklung der Graviditäten.

Nach Fränkel hat eine ganze Anzahl von Autoren Untersuchungen über die Unterbrechung der Schwangerschaft durch Ent-

fernung der Ovarien oder Zerstörung der Corpora lutea gemacht. Sie sind alle zu demselben Egebnis gekommen: ohne Ovar- bezw. Corpus luteum-Hormon kann eine junge Gravidität nicht weiter bestehen.

Carl Hartmann (1923) berichtet über Versuche mit dem amerikanischen Opossum. Bei ihm führte die Fortnahme beider Ovarien in der Gravidität regelmäßig zum Absterben der Embryonen im Laufe von 3 Tagen post operationem mit nachfolgender Resorption der Feten im Uterus und sehr schneller Involution desselben.

N. Goormaghtigh (1925) konnte die Ergebnisse von Fränkel und Hartmann an Hunden bestätigen, fand aber gleichzeitig dabei, daß beim Hund durch beiderseitige Ovariektomie nach der 4. Woche der normale Verlauf der Schwangerschaft nicht mehr gestört wurde.

Reginald Harris (1927) stellte durch Versuche an Mäusen fest, daß doppelseitige Ovariektomie bei ihnen die Schwangerschaft beendete, einerlei, ob beide Ovarien auf einmal exstirpiert wurden, oder ob einige Tage zwischen der Entfernung des einen und der des 2. Ovars lagen, oder ob das eine Ovarium vor, das andere nach der Befruchtung beseitigt wurde.

A. S. Parkes (1928) stellte ebenfalls solche Versuche mit Mäusen an. Von 17 trächtigen Mäusen, denen das fruchtbare Ovar — das andere war durch Bestrahlung sterilisiert — entfernt wurde, hatten 15 ein vorzeitiges Ende der Schwangerschaft. Bei einer Ausnahme blieb ein Ovar fruchtbar — es wurde bei der Bestrahlung nicht getroffen — und bei der 2. Ausnahme wurde der fruchtbare Eierstock nach der Belegung entfernt.

Ottorino da Re (1928) versuchte die Unterbrechung der Schwangerschaft bei Kaninchen zu erreichen. Bei Ovariektomie zwischen dem 10.—20. Tage der Gravidität kam es stets nach 3—4 Tagen zu Abortus, Zerstörung aller Corpora lutea mit dem Brenner bewirkte immer Fehlwurf. Dieser blieb aber aus, wenn einzelne Corpora lutea nicht zerstört worden waren.

Earl H. Herrick (1928) berichtet, daß von 18 Meerschweinchen, bei denen die Ovariektomie ohne nachfolgende Implantation eines Ovars vorgenommen wurde, 15 abortierten, teilweise schon am 1. Tage nach der Operation. Von 14 Tieren, denen zunächst die Ovarien entfernt wurden, und denen dann wieder ein Ovar implantiert wurde, kam es bei 5 zum Abortus.

Eugenio Maurizio (1928) bestätigte die Versuchsergebnisse der anderen Autoren und stellte bei seinen Versuchen an Katzen fest, daß, wenn das Ei sich einmal eingenistet hat, es sich unabhängig vom Corpus luteum weiterentwickelt.

Haterius und Nelson (1929) nahmen bei schwangeren Albinoratten die Entfernung der Eierstöcke vor, nachdem sie einem Teil der Versuchstiere virginelle, also corpusluteumfreie Ovarien

implantiert hatten. Während die vorbehandelten Tiere die Gravidität austrugen, abortierten die Ratten, denen die Ovarien 14 Tage nach der Copulation genommen wurden, und denen kein Ovar implantiert worden war, bald nach der Operation.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Unterbrechung einer Gravidität durch Ausschaltung der Hormone des Corpus luteum, bezw. des Ovariums, beim Tier im ersten Teil der Trächtigkeit immer erreicht worden ist. In den wenigen Fällen, wo es nach Kastration oder Zerstörung der Corpora lutea nicht zum Abortus kam, ist anzunehmen, daß entweder nicht alle Gelbkörper entfernt oder vernichtet waren, oder daß der Versuch zu spät unternommen wurde.

Die Ergebnisse der Versuche, die die Unterbrechung der Gravidität in einem späteren Stadium zum Ziele hatten, sind nicht eindeutig. Während die meisten erfolglos verliefen, berichtet Knaus (1929), daß er auch bei Kaninchen in der 2. Hälfte der Schwangerschaft durch Ausschaltung der Gelbkörper immer Unterbrechung der Gravidität erreicht hätte.

An dieser Stelle sind auch die „Versuche" zu erwähnen, die durch notwendige Entfernung von Ovarien mit Gelbkörpern unfreiwillig am Menschen gemacht worden sind.

De Lee (1916) erwähnt 2 Fälle, wo der das Corpus luteum enthaltende Eierstock in den ersten Schwangerschaftswochen wegen Ovarialtumors entfernt werden mußte. Um die Gravidität zu erhalten, wurde beide Male das Corpus luteum bei der Operation ins Ligamentum latum implantiert. In beiden Fällen erfolgte jedoch Abortus, weil die implantierten Corpora lutea die Schwangerschaft wegen Unterbrechung der Sekretion nicht halten konnten.

Richard Marek (1926) mußte 2 mal wegen Osteomalazie in den ersten beiden Monaten der Gravidität die doppelseitige Kastration vornehmen. Bei beiden Frauen kam es bald zur spontanen Unterbrechung der Schwangerschaft.

Velasko, B., Pérez (1929) exstirpierte das Corpus luteum bei einer 31jährigen Frau, die 2 Monate schwanger war; bald danach trat Fehlgeburt ein.

Kusuda (1924) entfernte bei einer 22jährigen Erstgraviden einen hühnereigroßen Ovarialtumor, der im Innern das Corpus luteum enthielt, im 5. Schwangerschaftsmonat. 11 Tage nach der Operation wurde die Patientin mit erhaltener Gravidität entlassen. Nach 10 Wochen kam sie wieder, weil vorzeitig Wehentätigkeit eingesetzt hatte, und sie gebar kurz nach der Aufnahme einen 1250 g schweren, 40 cm langen Knaben, der einige Stunden nach der Geburt an Lebensschwäche starb.

Dagegen berichtet Roetter (1918) über 8 Fälle an der Erlanger Klinik, wo bei Laparotomien das das Corpus luteum graviditatis enthaltende Ovar 5—6 Wochen nach Beginn der Gravidität exstirpiert wurde, ohne daß es zu einer Fehlgeburt gekommen wäre.

Bei einer 32jährigen Frau, bei der Pérez das Corpus luteum im 4. Graviditätsmonat entfernte, führte diese Operation nicht zur Unterbrechung der Schwangerschaft. Auch bei einer Erstschwangeren, bei der Waldstein (1929) am 34. Tage der Gravidität die Kastration vornehmen mußte, blieb die Schwangerschaft erhalten, desgleichen in einem Fall, den Sandor Szarka veröffentlicht, wo er am Ende des 3. Schwangerschaftsmonats die doppelseitige Ovariektomie ausführte.

Ask Upmark (1926) behauptet, daß die Hormone des Corpus luteum bei Menschen nicht notwendig seien für die Erhaltung der Gravidität. Er hält die dem Gelbkörper beigelegte Bedeutung für dieselbe und die Behauptung, daß nach seiner Entfernung die Schwangerschaft unterbrochen würde, für übertrieben. An einer Literaturzusammenstellung von 51 Ovariektomien bei Frauen in den ersten Graviditätsmonaten hat er nachgewiesen, daß nur ein Drittel der operierten Frauen abortiert hat und davon noch mindestens 9 durch Komplikationen anderer Art. 4 nachweislich im ersten Monat operierte Frauen haben die Schwangerschaft ausgetragen.

Pratt, J. P. (1927) berichtet über 2 Fälle eigener Beobachtung, in denen das Corpus luteum 20 Tage nach der letzten Menstruation aller Wahrscheinlichkeit nach vollkommen entfernt wurde, ohne daß es zu einer Unterbrechung der bereits bestehenden Schwangerschaft kam. Auch Pratt kommt wie Ask Upmark zu dem Schluß, daß die Abortgefahr nach Entfernung des Corpus luteum übertrieben wird.

Diese Erfahrungen zwingen zu der Annahme, daß die durch Exstirpation des Ovariums, bezw. des Corpus luteum beim Menschen hervorgerufenen innersekretorischen Störungen eine bestehende Schwangerschaft nicht unter allen Umständen vernichten, wie es im Tierexperiment der Fall ist, und es erscheint fraglich, ob man durch Mangel der Hormone des Corpus luteum eine Gravidität beim Menschen sicher unterbrechen kann.

Die experimentellen Untersuchungen über die Frage, ob eine Gravidität durch einen Ovarial-Corpus luteum-Hormonüberschuß vorzeitig beendet wird, haben zu keinem klaren Ergebnis geführt: neben einigen positiven Versuchen sind fast ebenso viele negative zu verzeichnen.

Margaret, G. Smith (1926) injizierte trächtigen Ratten Extrakt aus Schweinefollikelsaft, der vorher auf seine Brunstwirksamkeit an Ratten geprüft worden war. Wenn 1—1,5 „Einheiten" des Extraktes am 1. und 2. Tage der Schwangerschaft eingespritzt

wurden, kam es oft, bei 3 „Einheiten" immer zur Unterbrechung der Gravidität. Vom 3. bis 5. Tage der Trächtigkeit wurden zu einer Unterbrechung derselben immer größere Mengen des Extraktes nötig, vom 6. Tage ab — an dem bei der Ratte die Einbettung des Eies beendet ist — war die Unterbrechung nicht mehr möglich.

Dohrn (1928) konnte durch besonders hohe Dosen von dem weiblichen Sexualhormonpräparat „Follikulin" bei Mäusen und Meerschweinchen in den letzten Tagen der Trächtigkeit mit Sicherheit Fehlwurf auslösen.

Kubo (1929) injizierte Kaninchen die Flüssigkeit aus Hydatidenmolen. Wurde 24—28 Stunden nach der Belegung eingespritzt, dann kam es zum Abortus „durch Veränderungen an der Uterusschleimhaut", wie der Autor annimmt. Wurden die Injektionen 2—3 Tage später gemacht, dann war am 10. Tage die Schwangerschaft noch erhalten, es erschien aber fraglich, ob sie noch länger bestehen geblieben wäre, und ob die Tiere ausgetragen haben würden: im Interstitium der Eihäute fanden sich eosinophile Zellen mit gelapptem Kern und Megaloblasten, die die baldige Unterbrechung der Gravidität — nach Annahme des Experimentators — erwarten ließen. Wurde am 4. Tage und weiter jede Woche injiziert, dann verlief die Schwangerschaft ungestört.

Wislanski (1930) implantierte einem Hund ein Ovarium plus Plazenta von einem trächtigen Kaninchen. Das Serum dieses Hundes spritzte er wiederholt tragenden Kaninchen ein.

Wenn die Injektionen in der ersten Woche der Schwangerschaft begonnen wurden, riefen sie Fehlgeburt hervor. Wurde mit den Einspritzungen später angefangen, unterbrachen sie die Gravidität nicht.

Serum von Hunden, denen ein Ovar nicht implantiert worden war, hatte keinen Einfluß auf die Trächtigkeit der damit gespritzten Kaninchen.

Für den Autor geht daraus hervor, daß die Ursache des hervorgerufenen Abortes das implantierte Ovar mit seinen Inkreten sein muß, die es in den Kreislauf des Hundes abgegeben hat.

Pighini und Colonna (1929) injizierten einer Kuh, die im 8. Monat einen macerierten Fetus in sich trug, und bei der alle möglichen Mittel, welche die Ausstoßung desselben bewirken sollten, versagt hatten, Liquor folliculi, der zentrifugiert und mit Phenol versetzt worden war. Die Kuh bekam am 1. Tage 1 ccm, am nächsten Tage 2 ccm, am 3. Tage wurde die Frucht ausgestoßen. Dieser Erfolg veranlaßt Pighini und Colonna, dem Liquor folliculi eine abortive Wirkung zuzuschreiben.

Aschheim und Zondek versuchten, bei trächtigen Mäusen durch Gaben von „Folliculin" die Brunstveränderungen in der Scheide hervorzurufen. Als das 10fache der Menge, die bei nichtgraviden Mäusen zur Herbeiführung der Brunst genügt, gegeben wurde, fielen die Versuche noch negativ aus. Noch größere Dosen führten zum Abortus.

Ueber weitere Versuche zur Unterbrechung der Gravidität mit Ovarialhormon berichtet Fels (1928), daß es ihm nicht gelungen sei, bei Kaninchen trotz Dosen bis zu 40 Mäuseeinheiten von weiblichem Sexualhormon einen Fehlwurf auszulösen.

Reiprich (1929) konnte durch Hyperfeminisierung von trächtigen Kaninchen — Transplantierung von Ovarien in der ersten Hälfte der Tragezeit — keinen Abort erreichen, trotzdem er den Versuchstieren 2 ganze Ovarien einpflanzte.

Fränkel und Fels (1929) hyperfeminisierten durch Zuführung des weiblichen Sexualhormonpräparates Menformon-Follikulin. Es gelang ihnen nicht, eine bestehende Schwangerschaft zu unterbrechen, sie erreichten dadurch nur eine an diese Gravidität anschließende temporäre Sterilität in fast 50 % ihrer Versuchsfälle.

E. W. Winter (1930) injizierte trächtigen Ratten einen nach eigenem Verfahren hergestellten Corpus luteum-Lipoidextrakt. Die Injektionen hatten keinen Einfluß auf die Schwangerschaft.

Ladislaus Miklos (1930) berichtet, daß er durch Einspritzungen von Corpus luteum-Extrakt bei tragenden Ratten eine deutliche Verlängerung der Trächtigkeit erreicht hätte, also das Gegenteil einer abortiven Wirkung.

Abschließend muß über diese Versuche der Schwangerschaftsunterbrechung durch Ovarial-Corpus luteum-Hormonüberschuß gesagt werden, daß sie nicht überzeugend sind und noch keine Klarheit geschaffen haben. Es bleibt, wie Fränkel gesagt hat, verwunderlich und rätselhaft, daß Biedl mit Follikulin bei Sterilität Schwangerschaft erzielt, daß Dohrn diese mit demselben Hormon unterbricht und Haberlandt sie verhindert.

2. Hypophysen-Hormon.

Nachdem die Hypophyse einmal als eine für die Generationsvorgänge außerordentlich wichtige hormonale Drüse erkannt worden war, sind viele Versuche unternommen worden, um ihre Beziehung zur Gravidität zu erforschen.

Zunächst wurde die Exstirpation der Hypophyse sehr oft ausgeführt, aber wegen der großen technischen Schwierigkeiten, die diese Operation früher bot, liegen kaum klare Ergebnisse vor. In sehr vielen Fällen sind die Tiere, denen die Drüse exstirpiert war, durch gleichzeitig gesetzte Gehirnverletzungen oder Infektionen bald verendet, so daß die Hypophyse als lebenswichtiges Organ angesehen wurde. Bell's Hunde waren nach 36 Stunden alle tot und Hashi-Moto's Kaninchen in 1—5 Tagen. Bei anderen Versuchstieren war die Hypophyse bei der Operation oft nicht oder nicht vollständig entfernt worden.

Auch nach den modernen Operationsmethoden ist es nicht möglich, das gesamte hypophysäre Gewebe zu exstirpieren oder zu vernichten. Man kann zwar die Hypophyse bis zum Stiel sicher vollständig entfernen, bezw. durch Elektrolyse zerstören (Dott), aber die Rachendachhypophyse — sofern eine solche vorhanden ist — und der schmale Epithelsaum der Pars tuberalis, der sich unter das Tuber cinereum vorschiebt, bleiben erhalten, weil die Entfernung auch dieser Teile technisch nicht möglich ist. Aus diesem Grunde ist es ausgeschlossen, einen Zustand von völligem Hypophysenhormonmangel zu schaffen, zumal die geringen zurückbleibenden Drüsenreste hypertrophieren und funktionelle Mehrarbeit leisten (Ramirez-Corria, Koster).

Die Beantwortung der Frage, ob eine Schwangerschaftsunterbrechung nach Ausführung der Operation durch Fehlen des Hormons verursacht worden ist, erscheint deshalb sehr schwierig. Noch schwieriger ist sie dadurch, weil es gelungen ist, vom Boden des 3. Ventrikels aus ohne Entfernung der Hypophyse Kontraktionen des schwangeren Uterus zu erzielen, so daß also eintretender Abortus nach Hypophysenexstirpation gar nicht auf den Ausfall an Hypophysenhormon, sondern auf eine Reizung der vegetativen Nervenzentren am Boden des 3. Ventrikels zurückzuführen wäre (Aschner) oder auf eine Verletzung des Tuber cinereum (Giusti und Houssay).

Aschner hat graviden Hündinnen auf möglichst schonende Art die Hypophyse entfernt; die Tiere abortierten regelmäßig innerhalb von 3 Tagen.

Zondek gibt an, daß die in der Gravidität hypophysektomierten Tiere (Aeffin und Stute) regelmäßig abortierten.

Pérez behauptet, daß die Hypophyse in der Schwangerschaft ein unbedingt notwendiges Organ wäre.

Dagegen berichtet Dott, daß „hypophysenlose" Tiere die Schwangerschaft ausgetragen und einen glatten Geburtsverlauf gehabt haben.

Abschließend kann über die Untersuchungen dieser Art gesagt werden, daß die Möglichkeit einer Schwangerschaftsunterbrechung durch Mangel an Hypophysenhormon nicht sicher erwiesen wurde.

Zahlreicher, aber leider unklarer in den Ergebnissen sind die Versuche, die die Unterbrechung einer Schwangerschaft durch Zuführung von Hypophysenhormon, entweder durch Implantationen von Hypophysen oder durch Injektionen von Hypophysenextrakten zum Ziele gehabt haben. Um einigermaßen klar zu sehen, müssen wir 3 Versuchsgruppen dieser Art unterscheiden:

1. Implantation ganzer Hypophysen oder Zuführung aller in der Hypophyse enthaltenen Hormone,
2. Zuführung von Hypophysenhinterlappenhormon und
3. Implantation von Hypophysenvorderlappen allein, bezw. Injektion seiner Hormone.

ad 1. Fränkel und Fels (1927) haben schwangeren Ratten zugleich mit Wegnahme der Gelbkörper Hypophysen von menschlichen Neugeborenen eingepflanzt und niemals fortschreitende Schwangerschaft beobachtet.

Evans und Simpson (1929) führten trächtigen Tieren in der letzten Schwangerschaftswoche einen alkalischen Extrakt aus der Rinderhypophyse zu oder implantierten Hypophysen. Sie erreichten damit einmal eine Verlängerung der Tragzeit um 2—3 Tage, in einigen Fällen den Tod der Feten und Gebärunfähigkeit, in anderen aber auch gelegentlich verfrühte Einleitung der Geburt.

Besondere Erwähnung verdienen an dieser Stelle noch die Parabiose-Experimente von Fels (1928). Stets erfolgte bei Parabiose einer schwangeren Ratte mit einer kastrierten eine Unterbrechung der Gravidität, im fortgeschrittenen Stadium durch Abortus; war die Schwangerschaft jünger, so bildete sie sich zurück. Fels sucht die Erklärung für diesen Vorgang in der Hypophysenwirkung des Kastraten, dessen Hypophysenhormone, die wegen Mangel an eigenen Keimdrüsen nicht zur Wirksamkeit kommen können, an den Ovarien der schwangeren Parabiosepartnerin angreifen, dort überstürzte Follikelreifung, Bildung von Pseudogelbkörpern hervorrufen und zum Abortus führen.

ad 2. Ehrhardt und Simunich (1927) injizierten Albinoratten täglich ½ ccm „Hypophysin Höchst" subcutan und intraperitoneal. Bei schwangeren Tieren war dadurch der Abortus nicht

zu provozieren, wohl aber trat gegen Ende der Schwangerschaft bei einem Teil der Tiere Partus prämaturus ein. Die Jungen wurden 1—2 Tage früher geboren und waren untergewichtig. Auch suboccipitale Injektionen von Hypophysin in den Duralsack wirkten nicht abortauslösend.

Ehrhardt und Wiesbader (1927) versuchten in der Annahme, daß die Anreicherung von Hypophysensekret im Liquor cerebrospinalis gegen Ende der Schwangerschaft von Bedeutung für den Geburtseintritt sei, durch Pituitrininjektionen Fehl- oder Frühgeburt zu erzwingen. Einspritzungen in das Blut Gravider hatten keinen Erfolg. Da nicht bekannt ist, ob intravenös gegebene Hypophysenextrakte in den Liquor übergehen, nahmen sie beim graviden Kaninchen die suboccipitale Punktion vor, ließen 5—8 Tropfen Liquor abfließen und spritzten dann 1 ccm Hypophysin in den Duralsack. Es erfolgte keine Frühgeburt; die Injektion wurde fast reaktionslos vertragen. Die Wiederholung der Injektion führte aber zum schnellen Tode des Versuchstieres unter schwersten Intoxikationserscheinungen.

Die Autoren wollten dann durch einmalige intralumbale Einspritzung von 1 ccm Hypophysin bei 3 schwangeren Frauen die Gravidität unterbrechen. Ein Erfolg wurde nicht beobachtet. Von einer Wiederholung der Injektion wurde nach den Erfahrungen im Tierexperiment aus naheliegenden Gründen abgesehen.

Auch Trendelenburg (1930) gibt an, daß bei schwangeren Tieren in der Regel in der ersten Hälfte der Gravidität durch Hypophysenhinterlappenhormone kein Abortus ausgelöst werden kann. Dagegen führe die mehrfach stündlich wiederholte intravenöse Injektion von 2 mgr frischer Hinterlappensubstanz in der 2. Schwangerschaftshälfte beim Kaninchen mit Sicherheit zur Fruchtausstoßung.

Nach den Untersuchungen von Knaus kann eine Zuführung von Hypophysenhinterlappenhormon in der 1. Hälfte der Schwangerschaft z. B. beim Kaninchen nicht zur Fruchtausstoßung führen, weil der Uterus dann durch Corpus luteum-Hormon gegen Hypophysenhinterlappenhormon blockiert ist. Erst mit beginnender Degeneration des Corpus luteum, die etwa um die Mitte der Tragzeit einsetzt, ist eine abortive Wirkung des Hormons zu erwarten, weil die Gebärmutter in der 2. Schwangerschaftshälfte von Tag zu Tag wieder empfindlicher gegen die Hypophysenhinterlappensubstanz wird. Injektionen dieses Hormons verursachen dann Abort.

ad 3. Ehrhardt berichtete auf dem mittelrheinischen Gynäkologenkongreß im Dez. 1927 über Implantationen von Hypophysenvorderlappen in gravide Tiere, die er gemeinsam mit Wiesbader unternommen hatte. Er erreichte dadurch bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden eine Unterbrechung der Schwangerschaft. Diese Wirkung erschien ihm aber nicht spezifisch,

weil derselbe Erfolg nach der Implantation genügend großer Gewebsmengen von Milz, Hoden, Leber und Gehirn ebenfalls eintrat.

Engle, Earl, T. und Camille Mermod (1929) erforschten die Wirkung täglicher Transplantionen von Hypophysenvorderlappen — von Kaninchen auf Ratten — von Ratten auf Mäuse —. Sie fanden, daß diese täglichen Transplantationen, wenn sie im 1. Drittel der Schwangerschaft vorgenommen wurden, zu früher Aufsaugung der befruchteten Eier und Verhinderung der Nidation führten. Bei Beginn der Transplantation im mittleren Schwangerschaftsdrittel erfolgte Resorptionen der Feten oder Abortus. Wenn die Verpflanzungen im letzten Drittel der Gravidität vorgenommen wurden, kam es selten zu einer Unterbrechung der Schwangerschaft.

Zondek (1930) konnte durch Implantation von Hypophysenvorderlappen bei der Maus Neureifung von Eiern in der Schwangerschaft erreichen, und diese erzielte Störung im physiologischen Ablauf der Schwangerschaft veranlaßte ihn, durch hohe Prolandosen die Vernichtung des befruchteten Eies zu versuchen. Es gelang ihm durch fortgesetzte Zufuhr von „Prolan", die Schwangerschaft bei Mäusen, Ratten und Kaninchen zu unterbrechen. Der Fruchttod trat schon wenige Tage nach Beginn der Injektionen ein. Bei Mäusen und Ratten wurden die toten Feten bald ausgestoßen, während sie beim Kaninchen maceriert im Uterus liegen blieben.

Die Erfolge im Tierexperiment veranlaßten Zondek, die Unterbrechung der Schwangerschaft auf diesem Wege auch beim Menschen zu versuchen, dessen Organismus im Gegensatz zu dem der Versuchstiere in der Schwangerschaft aber schon mit Hypophysenvorderlappenhormon überschwemmt ist. Da angenommen werden kann, daß das im eigenen Körper produzierte Hypophysenvorderlappenhormon im Organismus irgendwie inaktiviert wird, schien die Möglichkeit gegeben, durch große Mengen parenteral zugeführten Prolans die Schwangerschaft beim Menschen zu unterbrechen.

Zondek injizierte Frauen im Verlauf mehrerer Tage bis zu 8000 Ratteneinheiten; die Schwangerschaft wurde aber dadurch nicht beeinflußt.

Es ist möglich, daß diese Menge noch nicht genügt hat, daß man aber durch Zehntausende von Ratteneinheiten den gewünschten Erfolg schließlich erzielen kann.

Teel hat ebenfalls solche Versuche an Tieren gemacht. Bei dauernder Hypophysenvorderlappenhormon-Zufuhr erreichte er den Tod der Früchte, aber erst gegen Ende der Schwangerschaft.

Aus den angeführten Versuchen ergibt sich, daß die Schwangerschaftsunterbrechung durch Implantation ganzer Hypophysen bezw. durch Zuführung aller in ihr enthaltenen Hormone unsicher ist.

Mit Hypophysen h i n t e r lappenhormonen gelingt dieselbe nur im 2. Teil der Trächtigkeit, weil der Uterus dann von Tag zu Tag wieder empfindlicher gegen die erregenden Substanzen des Hinterlappens wird.

Die Unterbrechung der Gravidität durch Implantationen von Hypophysen v o r d e r lappen bezw. Zuführung seiner Hormone in großen Dosen ist im Tierexperiment gelungen und erscheint auch beim Menschen möglich.

3. Placenta-Hormon.

Die Placenta wird von verschiedenen Autoren als eine wichtige, die Gravidität im 2. Teil der Schwangerschaft erhaltende Drüse mit innerer Sekretion angesehen.

Der Nachweis eines besonderen Placentahormons ist noch nicht gelungen, es sind aber in der Placenta große Mengen weiblichen Sexualhormons nachgewiesen worden (Allen-Doisy 400 bis 700 Ratteneinheiten, Grimm-Wadehn 500 bis 1000 Mäuseeinheiten pro kg). Zondek und Aschheim haben in der Placenta Folliculin und Hypophysenvorderlappenhormon gefunden; vom Folliculin ist anzunehmen, daß es in der Placenta produziert wird.

Die Versuche, eine Gravidität mit Placentahormon zu unterbrechen, können sich naturgemäß nur auf Zuführung des Hormons — durch Implantationen von Placenten oder Placentastücken oder durch Injektionen von Placentahormonen oder -extrakten — also auf die Wirkung eines Hormonüberschusses erstrecken.

Fritz Ludwig (1919) stellte aus Placenten nach besonderem Verfahren Placenta-Preßsäfte her. Um die darin enthaltenen, Wehen erregenden Substanzen am überlebenden Organ zu prüfen und festzustellen, ob der wirksame Stoff darin noch enthalten war, wurden einem hochgraviden Kaninchen 2 ccm dieses Placenta-Preßsaftes intravenös in die Ohrvene verabfolgt. Nach der Injektion zeigte das Tier eine leichte Unruhe, und ½ Stunde später abortierte es.

Sievers (1928) ist der Ansicht, daß es sich in diesem Falle um eine Cholinwirkung gehandelt hat. Er nimmt an, daß dieses Hormon in der Placenta gespeichert und während der Geburt ausgepreßt wird. Nachdem Sievers durch Placentaextrakt eine starke Tonussteigerung am graviden, isolierten Meerschweinchenuterus und eine Verstärkung der Wehen bei kreißenden Frauen durch Injektionen mit diesem Extrakt beobachtet hatte, machte er Versuche, die die Auslösung eines Abortes durch Placentaextrakt zum Ziele hatten: Er injizierte einer trächtigen Maus 1 ccm subcutan. Nach 2 Tagen erfolgte Spontanabort von 2 unreifen Embryonen, wobei das Muttertier zugrunde ging. Auch bei einem trächtigen Kaninchen erreichte er nach Injektion von Placentaextrakt baldige Unterbrechung der Gravidität.

Fränkel und Fels (1927) haben schwangeren Ratten zugleich bei Wegnahme der Gelbkörper oder zeitlich zuvor Placenten von anderen Ratten implantiert und niemals fortschreitende Schwangerschaft beobachtet.

Mario Scibelli (1929) behandelte trächtige Meerschweinchen mit Placentatransplantationen und Injektionen von Placentaextrakten. Nach seiner Ansicht können unter dem Einfluß der Placentaextrakte in der Decidua Blutungen auftreten, die schließlich einen Abort zur Folge haben.

Kasimierz Wislanski (1930) hat einem Hund Placentagewebe von Kaninchen implantiert. Während das Blutserum unbehandelter Hunde bei trächtigen Kaninchen keine abortive Wirkung hatte, erreichte Wislanski mit dem Serum des vorbehandelten Hundes bei Kaninchen Abortus, wenn es ihnen innerhalb der ersten 7 Tage nach der Belegung injiziert wurde. Injektionen mit diesem Serum nach dem 7. Tage führten nicht zur Fruchtausstoßung.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Erfahrungen, die Evans-Simpson und Gräfenberg bei ihren Versuchen über die abortive Wirkung von Placentaextrakten machten. Evans-Simpson (1929) erreichten durch Injektionen von Extrakten aus reifen, menschlichen Placenten Verlängerung der Trächtigkeit, Tod der Feten, evtl. gar Gebärunfähigkeit, wenn in den letzten Tagen der Schwangerschaft injiziert wurde. Gräfenberg (1930) gelang es auch bei Anwendung großer Dosen von Placentaextrakt nicht, einen Abort zu erzielen.

Die Frage nach der Möglichkeit einer Schwangerschaftsunterbrechung durch Placentahormone ist nach den ausgeführten Versuchen bis jetzt noch nicht geklärt.

4. Schilddrüsen-Hormon.

Die Vielseitigkeit der Wechselbeziehungen, die dem innersekretorischen System in hohem Maße eigen ist, und in dem die Schilddrüse als Regler des Körperhaushaltes und Antagonist der Keimdrüsen eine hervorragende Rolle spielt, läßt vermuten, daß eine Störung des Systemgleichgewichts durch Mangel an Thyreoidin oder Ueberangebot dieses wichtigen Hormons — außer der durch zahlreiche klinische Beobachtungen und Tierexperimente erwiesenen Hemmung der Sexualfunktion — auch einen zerstörenden Einfluß auf eine bestehende Schwangerschaft haben kann.

Zur Klärung dieser Frage sind viele Versuche vorgenommen worden.

Versuche mit Hypothyreoidismus.

Halstedt (1896) und Caro (1905) stellten durch Versuche an trächtigen Hündinnen fest, daß die Gravidität nach Exstirpation von bis zu $^7/_8$ ihrer Schilddrüsen ohne Störung bis zum Endtermin verlief und lebende Junge geworfen wurden.

Auch Schlagenhaufer und v. Wagner (1910) sahen nach Thyreoidektomie bei der Mutter keinen zerstörenden Einfluß auf die Gravidität.

Knaus (1924) verschorfte bei 3 von 12 belegten Meerschweinchen die Schilddrüse mit dem Thermokauter, und bei den andern wurde die Schilddrüse abgetragen. Nur 4 Tiere waren schwanger und trugen aus, später wurden noch 7 von diesen Versuchstieren nach einer 2. Belegung trächtig und warfen normale Junge.

Bernard (1928) fand, daß Thyreo-Parathyreoidektomie eine Verlängerung der Schwangerschaft bewirkt, und Schütz beobachtete bei thyreopriven Kaninchen Wehenschwäche; die Jungen kamen, von größeren zeitlichen Intervallen getrennt, zur Welt.

Dagegen beobachteten Blumenthal (1906) und Lanz (1921), daß thyreoidektomierte Ziegen zwar noch konzipierten, die meisten von ihnen aber dann abortierten, nur 2 trugen aus und warfen gesunde Junge.

Franz Schütz (1927) hat Kaninchen teils vor, teils nach der Belegung total thyreoidektomiert. Alle Kaninchen, denen die Schilddrüse während der Gravidität entfernt wurde, abortierten. Von 10 Kaninchen, bei denen die Thyreoidektomie vor der Konzeption ausgeführt war, trugen nur 3 die Gravidität aus, 2 abortierten, 2 wurden nicht trächtig und 3 starben während der Schwangerschaft. Außerdem hat Schütz eine Anzahl Kaninchen während der Trächtigkeit halbseitig thyreoidektomiert; diese Tiere trugen alle aus.

Carloni (1930) stellte fest, daß durch Herbeiführung von Hypothyreoidismus bei Meerschweinchen eine Gravidität unterbrochen werden kann, und zwar erfolgt die Fehlgeburt um so früher, je mehr Schilddrüse entfernt ist und um so leichter, je fortgeschrittener die Schwangerschaft ist.

Daß Hypothyreoidismus beim Menschen selten zu einer Unterbrechung der Gravidität führt, beweist Seitz in einer Zusammenstellung, wonach bei 48 Fällen von Strumektomie während der Schwangerschaft nur 3mal Abortus kurz nach der Operation eintrat.

Aus der größten Mehrzahl der Versuche dieser Art geht hervor, daß man durch Herbeiführung von Hypothyreoidismus eine Schwangerschaft nicht mit Sicherheit unterbrechen kann.

Anders dagegen sind die Versuchsergebnisse mit Hyperthyreoidismus.

Clute und Daniels (1930) fanden, daß geringer Hyperthyreoidismus nicht zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führt.

Robert Mussey beobachtete aber, daß von 27 Basedow-Frauen 2 einen Abortus und 2 eine Fehlgeburt hatten; von einer anderen Gruppe von 10 Basedow-Frauen hatte eine eine Frühgeburt.

Aus diesem verhältnismäßig hohen Prozentsatz von vorzeitiger Beendigung der Schwangerschaft durch natürlichen Hyperthyreoidismus läßt sich schon die schwangerschaftsunterbrechende Wirkung eines Ueberangebots an Schilddrüsenhormon vermuten, und in der Tat haben fast alle Versuche der verschiedenen Autoren, die bei schwangeren Tieren einen experimentellen Hyperthereoidismus hervorriefen, zu dem eindeutigen Ergebnis geführt, daß eine Gravidität in jedem Stadium durch Gaben von Schilddrüsenhormon unterbrochen werden kann.

Knaus (1924) fütterte 4 von 5 graviden Meerschweinchen mit physiologischen Dosen von Jod-Thyreoglobulin. Das Kontrolltier trug als einziges aus, ein mit Jod-Thyreoglobulin gefüttertes Versuchstier ging an Tachycardie und Dispnoe zugrunde, die 3 anderen abortierten. Also scheint Schilddrüsensubstanz auch in physiologischen Dosen eine Schwangerschaft schon zu unterbrechen, mindestens aber stark zu gefährden.

Pighini, Giacomo (1925) wies die abortive Wirkung von Schilddrüsenpreßsäften durch Untersuchungen an graviden Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden nach. — Subcutane Injektionen von Thyreoidea-Extrakt wirkten Abort auslösend, und zwar war diese Wirkung um so größer, je unreifer die Feten waren. Bei Meerschweinchen genügte oft schon eine Injektion von 3—4 ccm frischen Schilddrüsenextrakts (entsprechend 0,6—0,8 gr frischer Drüse), um Früchte von 2—4 cm Länge abzutöten. Mit 2 derartigen Injektionen gelang die Tötung der Früchte in den meisten, mit 3—4 Injektionen in allen Fällen, auch in solchen, wo die Feten 8—10 cm lang waren. Bei einer fortgeschrittenen Schwangerschaft kam es schon bald nach

den Injektionen zum Abort, bei früher Schwangerschaft blieben die toten Früchte noch einige Zeit in utero.

Franz Schütz (1927) fütterte trächtige Ratten mit frischer Schilddrüsensubstanz von tragenden Schweinen. Eine Versuchsgruppe erhielt täglich 2 gr Schilddrüse, eine andere 3 gr pro Tag, Kontrolltiere bekamen dieselbe Menge Muskelfleisch. Alle mit Thyreoidea gefütterten Tiere abortierten nach etwa 16 Tagen und starben meist während des Aborts.

Gustav Döderlein (1928) stellte ebenfalls Versuche über den Einfluß des Hyperthyreoidismus auf die Schwangerschaft an. Er wählte als Versuchstiere Meerschweinchen und als Mittel zur Erzeugung des hyperthyreoiden Zustandes das Handelspräparat „Tabl. Glandulae Thyreoideae siccatae" der Firma Merck. Thyreoidinmengen, die die Tiere im nicht graviden Zustand gut vertragen hatten, führten bei ihnen, nachdem sie belegt worden waren, bald zum Fruchttod und Fehlwurf, oder, falls die Schwangerschaft ausgetragen wurde, zu hoher puerperaler Mortalität.

Carloni (1930) gab graviden Meerschweinchen Schilddrüsenpräparate und beobachtete ebenfalls, daß der Zustand des Hyperthyreoidismus in der größten Mehrzahl der Fälle zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft führte, und zwar erfolgte der Abortus um so früher, je mehr Schilddrüsenhormon verabfolgt worden war. Eine vorgeschrittene Schwangerschaft wurde eher unterbrochen, als eine frühe.

Aus all diesen Versuchen geht mit Sicherheit hervor, daß eine Ueberschwemmung des graviden Organismus mit Schilddrüsensubstanz zuerst den Tod der Frucht und dann ihre Ausstoßung bewirkt. Die Unterbrechung der Schwangerschaft mit Schilddrüsenhormon scheint lediglich eine Frage der Quantität zu sein. Nach Steigerung der Thyreoidindosis beim graviden Tier bis zu schweren Graden endokriner Störung erfolgt der Fruchttod und Abortus fast immer.

5. Anderer Hormone.

Ueber die schwangerschaftunterbrechende Wirkung anderer Hormone durch Mangel oder Ueberfluß ist wenig bekannt.

a) Nebennieren-Hormon.

1. Fritz Patrick hat bis zum Jahre 1922 10 Fälle von Addisonscher Krankheit zusammengestellt; in einem der Fälle kam es zum Spontanabort im 6. Monat, in einem anderen trat Frühgeburt in der 35. Woche ein, 2 Schwangerschaften wurden künstlich unterbrochen, und die 6 anderen verliefen ungestört bis zum Ende.

2. Fruhinsholz (1925) berichtet über eine 24jährige Erstgebärende, die ihre Gravidität austrug, trotzdem sich schon im Verlauf der Schwangerschaft schwere Symptome des Morbus Addisoni einstellten. Einen Monat p. p. führte die Krankheit unter den Erscheinungen von Nebennierenveränderungen bereits zum Tode der Wöchnerin.

3. Christofoletti hat bei 4 Kaninchen die Nebennieren entfernt, die Versuchstiere konzipierten, die Schwangerschaft verlief ganz ungestört, und am regelmäßigen Ende wurden lebendige Junge geworfen.

4. Rogoff und Stewart (1927) haben Hündinnen in der 1. Woche der Gravidität die Nebennieren herausgenommen. Die Hündinnen, die am Leben blieben, trugen aus und warfen zum Teil kurz vor ihrem Tode ausgewachsene, lebende Junge.

Daraus folgt, daß die Schwangerschaft durch Mangel oder völliges Fehlen des Nebennierenhormons nicht unterbrochen wurde.

Kurdinowski (1904) stellte bei seinen Experimenten über die Wirkung des Adrenalins auf den Uterus fest, daß durch sehr kleine Mengen Adrenalin (0,0001—0,001 gr), die er in die Ohrvene des Weibchens injizierte, tetanische Kontraktionen des Uterus ausgelöst wurden. Danach erscheint es wohl möglich, mit Adrenalin einen Abortus herbeizuführen, wenn man dieses Hormon nur wegen seiner außerordentlich starken, gefäßverengenden Wirkung in genügend großen Dosen anwenden könnte.

b) Pankreas-Hormon.

Pack und Barber schreiben dem Insulin eine schwangerschafterhaltende Wirkung zu. Sie behaupten, daß diabetische Frauen häufig steril seien, wenn sie aber gravide würden, stark zum Abort neigten.

Vogt spritzte Insulin bis zu Dosen, die nur wenig unter der Krampfdosis lagen. Er erreichte wohl temporäre Sterilität, es gelang ihm aber nicht, einen Abort dadurch auszulösen.

c) Thymus-Hormon.

Ueber die Beziehungen zwischen Gravidität und Thymus ist bis heute nur wenig bekannt. Versuche, eine Schwangerschaft durch Exstirpation der Thymusdrüsenreste oder durch Injektion von Thymushormon zu unterbrechen, sind nicht gemacht worden.

Dasselbe gilt von der

d) Epiphyse.

6. Heterosexuellen Keimdrüsen-Hormon.

Der Gedanke, eine Gravidität durch das Hormon der männlichen Keimdrüse zu unterbrechen, ist noch neueren Datums. Er gründet sich auf die Lehre von dem Antagonismus der Gonaden und hat durch Beobachtungen am Tier und auch am Menschen an Wahrscheinlichkeit gewonnen.

In den verschiedengeschlechtlichen Parabioseversuchen zeigte sich, daß die männliche Keimdrüse in dem „Kampf" zwischen Ovarium und Hoden der schwächere Partner ist und bis zur Funktionsuntüchtigkeit niedergekämpft wird. Fels fand, daß die Ovarien der Parabiosepartnerin nach 37tägiger Vereinigung noch vollkommen intakt und funktionsfähig erschienen, während die Keimdrüsen des männlichen Partners ein ganz anderes Bild boten: Das Gewicht der Hoden war sehr verringert, die Samenblasen verkleinert. Mikroskopisch ließ sich eine starke Schädigung feststellen: allerschwerste Degeneration mit völligem Schwund des Parenchyms und Verlust der Spermiogenese.

Es könnte nun sein, daß der Ausgang des Kampfes zwischen Ovarium und Hoden anders ausfällt, wenn er sich in dem weiblichen Tier allein abspielt, und wenn man den schwachen Kontrahenten im Kampf, den Hoden, verstärkt.

Diese Annahme wird durch die Erfahrungen an Frauen mit vermännlichenden Ovarialtumoren (Arrhenoblastomen, Robert Meyer) bestätigt. Solange die Frauen das sezernierende Hodengewebe in ihrem Körper trugen, kam eine Gravidität nicht zustande. Nach Entfernung der Tumoren ist in 3 Fällen bald nach der Operation Schwangerschaft eingetreten und normal beendet worden (Davis, Stübler-Brandess, E. Straßmann), in dem 4. Falle (H. O. Neumann) sogar 2mal. Die Schwangerschaft dieser Frauen und ihre vorher jahrelang bestehende regelmäßige Menstruation beweisen, daß sie normal funktionierende Ovarien gehabt haben. Trotzdem ist es zu keiner Gravidität gekommen, dagegen bald nach der Entfernung der Tumoren. Als nächstliegende Ursache muß das Hodengewebe des Tumors angesprochen werden, das durch seine Inkrete die Sekretion und Funktion des Ovariums gestört hat.

Der Hoden hat also neben seiner vermännlichenden auch eine schwangerschaftverhindernde Wirkung entfaltet.

Es erscheint nach diesen Ueberlegungen als durchaus möglich, das Ovarium durch den Hoden niederzukämpfen und die für die Entstehung und Erhaltung einer Gravidität lebensnotwendige Sekretion der weiblichen Keimdrüse durch das männliche Sexualhormon derart zu stören, daß sie als das trophische Zentrum des Uterus, vor allem der Uterusschleimhaut, versagen muß, so daß eine Schwangerschaft entweder überhaupt nicht eintritt oder, wenn sie schon bestand, unterbrochen wird.

Fels hat bei seinen Parabioseversuchen in der Kombination Weibchen-Männchen niemals Gravidität erreicht, während eine solche

in einer gleichgeschlechtlichen Parabiose wiederholt zustande kam. Bereits bestehende Schwangerschaften wurden, falls sie nicht zu weit vorgeschritten waren, bald nach der Ausführung der Parabiose: Weibchen-Männchen unterbrochen.

Aus dem Angeführten geht hervor, daß mit einer Unterbrechung der Schwangerschaft gerechnet werden kann, wenn der gravide Organismus mit männlichen Sexualhormonen überschwemmt wird: durch Implantation von Hoden oder Injektion von Hodenpräparaten.

Für die ärztliche Praxis würde diese Tatsache von großer Bedeutung sein. Einmal wäre es möglich, Frauen, bei denen Schwangerschaft unterbrochen werden muß, eine Operation zu ersparen und die Gravidität ohne größere Gefahren zu beseitigen. Gleichzeitig würde dadurch aber auch eine neue Schwangerschaft für längere Zeit verhindert werden, weil das heterosexuelle Keimdrüsenhormon in einem hohen Prozentsatz der Versuchsfälle temporäre Sterilität beim weiblichen Tier bewirkt.

Da dieser Zustand reversibel ist, könnte nach Fortfall der für die Unterbrechung der Schwangerschaft ausschlaggebenden Gründe durch Aufhören mit der Zufuhr des männlichen Sexualhormons jederzeit wieder die Möglichkeit für eine Befruchtung und Schwangerschaft gegeben werden.

Zur Erforschung des Einflusses von männlichem Sexualhormon auf eine Gravidität sind folgende Versuche gemacht worden:

Dittler (1920) spritzte trächtigen Kaninchen wiederholt Sperma in Dosen von 0,2—1,0 ccm in die Ohrvene mit der Absicht, die Schwangerschaft dadurch zu unterbrechen. Auch wenn die Spermabehandlung gleichzeitig mit der Belegung einsetzte, erreichte er das nicht. Dittler war von der Vermutung ausgegangen, „daß das parenteral zugeführte arteigene oder auch artfremde Sperma neben seiner Wirkung als Antigen auch unmittelbare, etwa hormonartige Wirkung im Tierkörper entfalten könnte, die zu ihrem Sichtbarwerden allerdings einer beträchtlichen Steigerung der akkumulativen Wirkung und — wie es scheint — auch einer längeren Entwicklungszeit bedürfen, ihren Hauptangriffspunkt aber vielleicht gerade an den Generationsorganen haben".

Fogelson (1926) nahm die Versuche von Dittler wieder auf. Er injizierte 20 trächtigen Ratten 100—300 000 Spermatozoen. Es gelang ihm nicht, eine laufende Gravidität dadurch zu unterbrechen, es wurde keinerlei Einfluß auf die Entwicklung der Schwangerschaft bemerkt.

Butomo (1928) spritzte schwangeren Kaninchen als wirksamen Stoff Serum von Kaninchenböcken und Ochsen intravenös ein in der Annahme, daß im Blut des männlichen Tieres — analog dem Vorkommen des weiblichen Geschlechtshormons im Blut — männliches Sexualhormon enthalten sein müsse, und zwar weniger verändert als in den mittels verschiedener Verfahren hergestellten Hormonpräparaten oder Hodenextrakten.

Das Kaninchen- bezw. Ochsenserum wurde in Mengen von 3,0, 3,5 und 5 ccm pro Injektion jeden 2. Tag gegeben. 27 Kaninchen wurden injiziert, davon waren 17 zwischen dem 10. und 16. Tage schwanger, bei 10 Kaninchen war die Trächtigkeit noch weiter vorgeschritten, 3 Versuchstiere bekamen die 1. Injektion etwa 4—5 Tage vor dem Endtermin der Gravidität. Daneben wurden 7 Kontrolltiere in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft mit Serum von trächtigen und nichttragenden Kühen behandelt.

Die Versuche hatten folgende Ergebnisse: Bei den frühen Schwangerschaften — bis zu einem Alter von 16 Tagen — verschwanden nach den intravenösen Injektionen von Kaninchen- oder Ochsenserum die Fruchtkammern durch Resorption ihres Inhalts. Die Fruchtkammern der älteren Schwangerschaften — jenseits des 18. Tages — waren nach der Injektion verkleinert und leer. Wenn sich die Versuchstiere kurz vor dem Endtermin der Schwangerschaft befanden, kam es meist schon nach 1 oder 2 Injektionen zur Fehlgeburt oder Geburt, wobei ein Teil der Früchte tot, ein anderer lebend geboren wurde.

In einzelnen Versuchen bei verschiedener Schwangerschaftszeit hatten die Seruminjektionen ebenfalls eine Unterbrechung der Gravidität zur Folge, aber nicht in allen Fruchtkammern. Die Früchte, die erhalten blieben und sich weiter entwickelten, waren männlichen Geschlechts.

Ueber die Ergebnisse der 7 Kontrollversuche mit dem Serum trächtiger Kühe ist nur angegeben, daß auch eine Beeinflussung der Schwangerschaft erreicht worden sei.

Butomo nimmt an, daß es sich bei seinen Versuchserfolgen um hormonale Effekte des männlichen Sexualhormons gehandelt hat.

Reiprich (1929) hat aus ähnlichen Gedankengängen heraus ausgedehnte Hodentransplantationsversuche an trächtigen Kaninchen und Mäusen gemacht mit dem Ziele, die Gravidität durch das auf möglichst natürliche Weise einverleibte Testikelhormon zu unterbrechen. Die Hoden wurden den Tieren entweder unter die Bauchmuskulatur auf das Peritoneum gepflanzt oder — bei Mäusen — in einem Teil der Fälle intraperitoneal oder intramuskulär. Bei der Operation wurde zugleich die Bauchhöhle eröffnet und die Schwangerschaft einwandfrei festgestellt.

Eine erste Versuchsgruppe von 2 trächtigen Kaninchen bekam am 13. und 18. Tage der Tragzeit je 2 reife Hoden implantiert. Das Resultat war bei beiden Tieren absolut positiv, d. h. die bestehenden Schwangerschaften wurden unterbrochen.

Bei einer 2. Serie von 5 Kaninchen wurde die Implantation je eines reifen Hodens am 9.—13. Tage der Trächtigkeit vorgenommen. Ergebnis: in 4 Fällen erfolgte die Unterbrechung der Gravidität, im 5. Falle ging sie zwar weiter, es kamen hier aber nur 3 Junge zur

Welt, während bei der Probelaparotomie 5—6 gefüllte Fruchtkammern gezählt worden waren. Es muß also ein teilweiser Abortus eingetreten sein.

Den Versuchstieren einer 3. Gruppe von 9 trächtigen Kaninchen wurden Testikelgewebsmengen von etwa ½—⅓ Hoden implantiert, und zwar im Gewicht von 4 bis wenigstens 2 gr. Zeitpunkt der Operation war der 7.—21. Graviditätstag. Es ergaben sich hier nur 4 absolut positive Untersuchungsergebnisse, und es konnte bei dieser Serie ungefähr die untere Grenze in bezug auf wirksame Menge und Zeit festgestellt werden, bei der noch eine inkretorische Beeinflussung der Schwangerschaft von seiten eines Hodenimplantats möglich ist.

Der Erfolg der Implantation erwies sich abhängig:

1. von der Gewebsmenge — Mindestmenge 2 gr Testikelgewebe im günstigsten Falle —
2. von dem Zeitpunkt der Operation — je früher, desto länger und ausgiebiger kann die Wirkung des Hormonstoßes sein —
3. von der Zahl der Fruchtkammern im weiblichen Versuchstier — je weniger Fruchtkammern da waren, desto kleiner brauchte das Hormondepot zu sein —
4. von der Funktionstüchtigkeit des überpflanzten Hodengewebes selbst.

Einmal hat Reiprich sogar die Unterbrechung der Schwangerschaft durch Einpflanzung eines Kaninchenhodens erreicht, der 4 Wochen zuvor durch Röntgenbestrahlung von 5 H.E.D. geschädigt worden war. Der bestrahlte Hoden, der nur noch 2 gr wog, wurde dem Kaninchen am 9. Tage der Trächtigkeit implantiert, gleichzeitig wurden 5 Fruchtkammern festgestellt. Der bald erfolgte Abort ist nach der Ansicht des Autors der noch positiven hormonalen Fähigkeit des röntgenbestrahlten Hodens zuzuschreiben.

Die Ergebnisse von 10 Hodenimplantationen bei 10 trächtigen, weißen Mäusen deckten sich vollständig mit denen der Kaninchenexperimente.

Kontrollversuche mit Implantationen von unspezifischem Muskelgewebe in mehrfach größerer Menge als die wirksamen Hodentransplantate ergaben in jedem Falle ein völlig negatives Resultat: keine Unterbrechung der Schwangerschaft.

Reiprich machte noch weitere Versuche mit Hodenextraktpräparaten, um eine Unterbrechung der Gravidität zu erzielen.

Testiglandol wurde in Mengen bis 150 ccm beim trächtigen Kaninchen angewendet und erwies sich als unwirksam.

Dagegen gelang es Reiprich, durch Injektion der gleichen Menge Testifortan die Schwangerschaft beim Kaninchen zur Rückbildung zu bringen.

Geringe Mengen von Testifortan hatten keinen Einfluß auf die Gravidität.

Ferner wendete Reiprich bei seinen Versuchen noch einen Testikelextrakt an, der von Wagner-Breslau hergestellt wurde. Injektionen von 100 ccm dieses Extraktes gaben ein positives Resultat: die Schwangerschaft wurde unterbrochen.

Schließlich wollte Reiprich 2 Graviditäten bei Frauen durch Testiglandol und Testifortan unterbrechen. Die Versuche verliefen aber negativ, weil die Behandlung aus äußeren Gründen abgebrochen werden mußte.

Fels (1929) beobachtete bei der Parabiose Männchen-trächtiges Weibchen Unterbrechung der Gravidität. Er hat diese Kombination 6mal ausgeführt: In 3 Fällen erfolgte die Geburt lebender, ausgewachsener Junger spätestens 5 Tage nach der Vereinigung der Tiere. Die Schwangerschaft war also bei der Operation zu weit vorgeschritten, so daß eine hormonale Unterbrechung derselben in der kurzen Zeit nicht mehr möglich war. In den 3 anderen Fällen erfolgte aber einwandfrei die Unterbrechung der Gravidität.

In der gesamten Weltliteratur ist nur ein Fall (Mopurgo) bekannt, wo in dieser Parabiose eine Schwangerschaft ausgetragen ist.

Matsujama erreichte bei dem gleichen Versuch nach mehreren Monaten zwar eine Schwangerschaft, die Früchte starben aber vorzeitig ab. Da bei einer gleichgeschlechtlichen Parabiose — ganz gleich ob mit schwangerer oder nichtschwangerer Partnerin — die Gravidität wiederholt ausgetragen worden ist, muß angenommen werden, daß, so lange die Hoden des männlichen Partners intakt sind, diese einen deletären Einfluß auf die in der Partnerin bestehende Schwangerschaft haben.

Panizza, B. (1930) implantierte weiblichen Meerschweinchen vor der Belegung teils unreife, teils reife Hoden intraperitoneal. Während die Einpflanzung unreifer Testikel keinen Einfluß auf die Gravidität hatte, bemerkte Panizza nach der Implantation von reifem Hodenparenchym etwa in der Menge eines reifen, mittelgroßen Hodens, daß von 46 Weibchen nur 21 lebensfähige Junge warfen. In 5 Käfigen fanden sich Reste von vorzeitig ausgestoßenen Früchten. Wie viele von den übrig bleibenden 20 Tieren noch abortiert haben, ohne daß es bemerkt wurde, läßt sich nicht angeben, doch muß man annehmen, daß es noch mehrere gewesen sind.

Panizza folgert daraus, daß ein homologes Hodenimplantat in größerer Menge vor der Befruchtung in die Bauchhöhle eingepflanzt, unter anderen Wirkungen — z. B. temporäre Sterilität — auch die hat, daß die Entwicklung der Feten anormal und ungenügend wird, daß außerdem wahrscheinlich Schäden am Ovarium gesetzt werden, wodurch häufige Aborte zustande kommen.

C. Eigene Versuche.

Zur Klärung der Frage, ob es möglich ist, eine Schwangerschaft durch das männliche Sexualhormon zu unterbrechen und zwecks Nachprüfung der bisher auf diesem Gebiete vorliegenden Versuchsergebnisse führte ich unter der Anleitung von Herrn Privatdozent Dr. H. O. Neumann eine Reihe von Tierexperimenten an Kaninchen und Meerschweinchen durch.

Die ausgewachsenen, geschlechtsreifen Versuchstiere wurden seit längerer Zeit unter den gleichen, guten äußeren Lebensbedingungen gehalten: in demselben Stall, bei gutem Futter, aus derselben Zucht, und sie machten bei Beginn der Versuche einen vollkommen gesunden Eindruck.

Die meisten Kaninchen und Meerschweinchen waren bereits früher trächtig gewesen und hatten ihre Schwangerschaften normal beendet. Ein Abortus oder eine Neigung zu Aborten war bei keinem Versuchstier festgestellt worden.

Zur Belegung der Kaninchen wurden 2 starke, ältere, vielfach als fruchtbar erwiesene Zuchtböcke verwendet, für die Begattung der Meerschweinchen stand eine ganze Anzahl kräftiger, ausgewachsener Meerschweinchenböcke zur Verfügung, deren Fertilität wiederholt erprobt war.

Als Mittel, das männliche Sexualhormon in den schwangeren Organismus zu bringen, bezw. die Gravidität zu unterbrechen, verwendeten wir:

I. Hoden von geschlechtsreifen, erwiesen fruchtbaren Böcken, die den schwangeren Tieren lebenswarm implantiert wurden,

II. „Testikelextrakt Höchst" der I. G. Farben,

III. Diaethylin, das Lösungsmittel des „Testikelextrakt Höchst" als Kontrolle,

IV. „Testifortan" der Promonta A.-G. Hamburg.

Unser Tiermaterial, an dem die Versuche durchgeführt wurden, bestand aus:

18 schwangeren Kaninchen und

12 trächtigen Meerschweinchen.

Zur Gewinnung der Hoden für die Implantationen mußten 5 ausgewachsene Kaninchenböcke und 16 fruchtbare Meerschweinchenböcke getötet werden.

Da der exakte Nachweis der Schwangerschaft bei den Versuchen unbedingt erforderlich war, wurden alle Versuchstiere laparotomiert und die Fruchtkammern gezählt. Nur bei einigen Meerschweinchen, bei denen sich die Gravidität in einem fortgeschrittenen Stadium befand, und wo man die Früchte von außen sicher fühlen konnte, wurde wegen der bekannten Empfindlichkeit der Tiere auf die Laparotomie verzichtet.

I. Versuchsgruppe.

Hodenimplantationen.

Serie Ia.

Ein Kontrolltier, Kaninchen 1, vier Versuchstiere, Kaninchen 2, 3, 4, 5.

Die Kaninchen 1, 2, 3, 4 wurden am 5. und 6. V. 31 zu den Zuchtböcken gesetzt und bald belegt. Am 15. V., also 9—10 Tage nach der Begattung, wurden sie laparotomiert, um die Schwangerschaft einwandfrei festzustellen. Die etwa haselnußgroßen Fruchtkammern waren gut zu sehen und konnten leicht gezählt werden. Danach wurden Peritoneum und Muskulatur durch Knopfnähte geschlossen, Kaninchen 2, 3 und 4 erhielten dann 2 Hoden von je einem kräftigen Kaninchenbock, dessen Befruchtungsfähigkeit früher einwandfrei erwiesen war, in die angefrischte Bauchmuskulatur implantiert.

Es wurde nach dem von Lichtenberg angegebenen und auch von Reiprich-Breslau angewendeten Verfahren operiert: die Hoden wurden dem eben getöteten Bock entnommen, von Fett und Nebenhoden befreit, gewogen, durch einen Längsschnitt halbiert und lebenswarm mit den Schnittflächen auf den angefrischten Bauchmuskel beiderseits der Mittellinie genäht, um eine baldige Verwachsung des Hodens mit dem Muskel und damit die Ernährung des Hodengewebes zu erreichen und seine Sekretionsfähigkeit nicht zu unterbrechen. Darüber wurden Faszie, Fett und Haut vorsichtig mit Knopfnähten geschlossen. Als Narkotika wurden Morphium und Aether verwendet.

Sämtliche Tiere überstanden Narkose und Operation gut. Sie fraßen am nächsten Tage wieder, die Operationswunden heilten glatt ab. Nach 3 Tagen merkte man den Kaninchen nichts mehr davon an, daß sie eine Laparotomie durchgemacht hatten, sie waren vollkommen munter und blieben es während der ganzen Dauer der Schwangerschaft.

Kaninchen 1

war als Kontrolltier bestimmt worden, um einmal die Befruchtungsfähigkeit eines Bockes, dessen Hoden bei der Implantation verwendet wurden, erneut zu erproben, zum andern sollte festgestellt werden, ob die Schwangerschaft durch Narkose und Laparotomie allein beeinflußt werden würde. Obwohl viele Versuche beschrieben worden sind, in denen die Gravidität bei Kaninchen nach Narkose und Bauchoperation ungestört bis zum Ende verlaufen ist, hielten wir diese Kontrolle für notwendig, weil Fehler bei der Operation und in der Asepsis ausgeschlossen werden mußten.

Das Gewicht des Kontrolltieres betrug 2600 gr. Bei der Laparotomie wurden rechts und links je 3 Fruchtkammern gezählt. Am 4. VI. abends hatte das Tier ein Nest gebaut, in der Nacht vom 4. zum 5. VI. erfolgte der Wurf von 6 lebenden Jungen nach einer Tragzeit von 30 Tagen. Damit war der Beweis erbracht, daß Narkose und Laparotomie allein die Schwangerschaft beim Kaninchen nicht unterbrechen.

Kaninchen 2

hatte früher schon geworfen und wog bei Versuchsbeginn 4050 gr. Bei der Laparotomie wurden beiderseits 5 Fruchtkammern im Uterus gezählt. Dieses Tier erhielt die Hoden eines 2700 gr schweren, erprobt fruchtbaren Bockes implantiert, das Gewicht der beiden Hoden betrug 2,07 gr.

Das Versuchstier magerte nach der Operation etwas ab; am 3. VI. morgens hatte es, ohne ein Nest gebaut zu haben, nach 31 Tagen Tragzeit 10 Junge geworfen. 2 davon waren tot, 2 wurden getötet, weil nur 6 bei dem Muttertier bleiben sollten. Dieses saß in einer Ecke seines Käfigs und kümmerte sich nicht um seinen Wurf. Am nächsten Morgen waren die Jungen alle tot. Ob sie das Versuchstier getötet hatte, konnte nicht festgestellt werden, Verletzungen waren nicht zu sehen. Wahrscheinlich sind die Jungen durch Kälte und Hunger eingegangen.

Da nach den Versuchen von Fränkel Kaninchen sich nach dem Wurf sofort wieder belegen lassen und befruchtet werden können, setzten wir das Tier am Tage nach dem Wurf wieder zum Bock, um evtl. bei einer 2. Befruchtung einen Abort zu erzielen oder um auszuprobieren, ob es temporär steril sei. Das Kaninchen ließ aber den Bock wochenlang nicht zu. Es wurde nicht getötet, weil es als Versuchstier für hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere weiter beobachtet werden sollte.

Kaninchen 3

wog am Tage der Belegung 3600 gr. Ihm wurden nach der Laparotomie, bei der rechts 4 und links 2 gut haselnußgroße Fruchtkammern gezählt worden waren, die beiden Hoden eines 2800 gr schweren Kaninchenbockes, dessen Befruchtungsfähigkeit wiederholt erwiesen war, implantiert. Die beiden Hoden wogen zusammen 2,2 gr.

Am 6. VI. abends baute das Versuchstier ein Nest, am 7. VI. hatte es nach einer Tragzeit von 31 Tagen 6 Junge geworfen. Von den Jungen gingen 4 in den ersten Tagen ein, sie hatten alle einen stark aufgetriebenen Leib, das 5. fand ich am 16. VI. mit denselben Erscheinungen verendend im Käfig. Die Sektion ergab, daß eine eitrige Peritonitis bei ihm bestand. Das letzte Junge blieb am Leben und entwickelte sich gut. Später zeigte sich eine hochgradige Verkrümmung an den Vorderbeinen. Die beiden vorderen Extremitäten waren im untersten Gelenk über der Pfote rechtwinkelig abgeknickt, sodaß das Tier auf den Vorderbeinknochen lief.

Kaninchen 4

war das kleinste der für die Hodenimplantationen vorgesehenen Versuchstiere, es wog 3050 gr. Die Inspektion des Uterus bei der Laparotomie ergab 4 gefüllte, haselnußgroße Fruchtkammern, in jedem Uterushorn 2. Diesem Tiere wurden mit Absicht die beiden großen Hoden eines starken, älteren Zuchtbockes implantiert, der seine Belegungsfähigkeit vielfach bewiesen hatte. Der Bock wog 3870 gr, das

Gewicht seiner beiden Hoden betrug 4,42 gr. Wir wollten durch die Implantation der großen Hoden des starken Bockes in das verhältnismäßig schwache Tier eine Steigerung der Hormondosis im Vergleich zu Versuch II und III und eine Verstärkung des Hormonstoßes im weiblichen Organismus erreichen.

Durch Betasten des Bauches der Versuchstiere kurz vor dem normalen Termin, an dem die Kaninchen werfen mußten, wenn die Schwangerschaft nicht gestört worden war, wurde festgestellt, daß die Kaninchen 1, 2, 3 hochgravide waren; man fühlte die Früchte im Uterus deutlich durch die Bauchdecken. Dagegen bestand bei Kaninchen 4 die Gravidität nicht mehr. Ein Abort war nicht bemerkt worden. Es ist möglich, daß das Tier abortiert und die Feten aufgefressen hat, es könnte aber auch sein, daß eine Resorption der Früchte in utero eingetreten ist.

Da bis zum 7. VI. ein Wurf nicht erfolgte, ließen wir das Tier an diesem Tage wieder belegen, um, falls es erneut trächtig werden würde, evtl. noch einen Abortus durch die implantierten großen Hoden zu erreichen und um zu beobachten, ob nach der Unterbrechung der Schwangerschaft eine temporäre Sterilität eingetreten sei.

Wir hatten erwartet, das Kaninchen würde die Belegung verweigern, oder gar — wie Reiprich nach Hodenimplantationen bei Kaninchen gesehen hat — selbst Bespringungsversuche beim verdutzten Bock machen. Das Tier ließ sich aber schnell wieder begatten und benahm sich durchaus normal.

Weil ich dem Kaninchen eine zweite Laparotomie zur Feststellung einer erneuten Trächtigkeit ersparen wollte, setzte ich es wiederholt zum Bock in der Annahme, es würde, wenn es trächtig sei, den Bock nicht zulassen. Das Versuchstier ließ sich aber bei jedem Zusetzen zum Bock regelrecht bespringen, zum 1. Mal am 7. VI., dann wieder am 18., 23., 27. VI. und 4. VII. Ich hatte ein solches bei Kaninchen verhältnismäßig seltenes Verhalten — zumal nach den Erfahrungen anderer nach Hodenimplantationen — keineswegs erwartet und nahm an, daß das Versuchstier durch die Einpflanzung der großen Hoden temporär sterilisiert sei.

Zu meinem Erstaunen baute es am 7. VII. ein Nest. Durch Betasten fand ich, daß es hochschwanger war, und in der Nacht vom 7. zum 8. VII. warf es 7 Junge, die ohne Zweifel aus der ersten Wiederbelegung am 7. VI. hervorgegangen sind. Das Tier ist also 30 Tage trächtig gewesen. Das „Hodenkaninchen" war ein gutes Muttertier, zeigte keinerlei Abweichung vom Verhalten eines normalen Kaninchens und zog seine 7 Jungen auf, die alle gut gediehen.

Dieses Versuchstier wurde am 18. IX. 31, also 72 Tage post partum getötet, nachdem es seine Jungen bis dahin gesäugt hatte. Bei der Sektion wurde der eine Hoden vollkommen resorbiert, nur noch als dünne, bindegewebige, makroskopisch eben noch sichtbare Scheibe,

in der mikroskopisch noch Hodengewebe nachgewiesen werden konnte, vorgefunden. Der andere Hoden lag als bohnengroßer, harter Pfropf zwischen Bauchmuskulatur und Fell. Die mikroskopische Untersuchung desselben ergab eine vollkommene Nekrose; in den zentralen Partien wurden noch geringe Spuren von Hodengewebe festgestellt. Die stark atrophischen Geschlechtsorgane dieses Tieres — Scheide, Uterus, Tuben und Ovarien — wogen bei der Sektion 3,2 gr = $^1/_{797}$ des Körpergewichts. Dieselben Organe eines unbehandelten gleichgroßen Kaninchens, das zum Vergleich 100 Tage nach dem Wurf von 4 Jungen getötet wurde, wogen 7,6 gr = $^1/_{362}$ seines Gewichts.

Wahrscheinlich handelte es sich bei beiden Tieren um eine hochgradige Laktationsatrophie des gesamten Genitaltraktus, die allerdings bei dem „Hodentier" doppelt so groß war als bei dem nicht behandelten Kaninchen.

Da die Ergebnisse unserer Versuche mit Hodenimplantationen im Gegensatz zu den Versuchsergebnissen anderer Autoren, vor allem Reiprichs, standen, machten wir einen weiteren Versuch mit einem Kaninchen, dem wir 4 Hoden implantierten.

Kaninchen 5

wog 2800 gr, hatte früher schon geworfen. Die Belegung erfolgte am 23. oder 24. VI. 31. Am 1. VII. 31 wurde die Probelaparotomie mit anschließender Implantation von 4 großen, reifen Hoden, die von 2 mittelkräftigen Böcken genommen worden waren, ausgeführt. Die beiden Böcke wogen 3220 und 2850 gr, das Gewicht ihrer 4 Hoden betrug 7,5 gr. Bei der Besichtigung des Uterus waren rechts 2, links 3 haselnußgroße Fruchtkammern gezählt worden.

Auch dieses Tier überstand die Operation gut, die Wunde verheilte bald. Am 25. VII. baute es ein Nest und warf in der Nacht vom 26. zum 27. VII. 5 lebende Junge nach einer Tragzeit von 32 Tagen. Die Jungen blieben alle am Leben und gediehen gut.

Zusammenfassung über Serie Ia.

Von 4 Versuchen, in denen wir die Unterbrechung einer Schwangerschaft bei Kaninchen durch Implantation von 2 und 4 Hoden im Gewicht von 2,07—7,5 gr am 8.—10. Tage nach der Belegung zu erreichen suchten, verliefen 3 vollkommen negativ, es war keinerlei Einfluß auf die Gravidität festzustellen, die Versuchstiere trugen aus und warfen lebende Junge.

Nur bei Kaninchen 4, dem 2 große Hoden eines starken Zuchtbockes implantiert worden waren, ist es zu einer vorzeitigen Beendigung der Trächtigkeit gekommen. Warum bei diesem einen Tier die Schwangerschaft unterbrochen wurde, wissen wir nicht, für eine spezifische Hormonwirkung läßt sich kein Beweis erbringen. Wenn wir bei 4 Versuchstieren durch Hodenimplantation nur einmal die Gravidität unterbrechen konnten, dann ist es nicht angängig, dieses

als Effekt des männlichen Sexualhormons anzusprechen, und wenn die Hodengewebs- bezw. Hormonmenge den abortiven Erfolg bedingen würde, dann hätte es bei Kaninchen 5, dem fast das doppelte Quantum Hoden eingepflanzt worden ist als Kaninchen 4, unbedingt zur Schwangerschaftsunterbrechung kommen müssen. Kaninchen 4 ist 21 Tage nach der Hodenimplantation wieder trächtig geworden und hat die neue Gravidität ausgetragen, mit anderen Worten: im Anschluß an die Unterbrechung der 1. Schwangerschaft ist keine temporäre Sterilität durch die von den Hoden ausgehende Hormonwirkung eingetreten.

Von weiteren Versuchen mit Kaninchen mußten wir absehen, weil belegungsfähige und erprobte Böcke, die getötet werden konnten, nicht mehr zur Verfügung standen, und wir keine Tiere aus fremden Ställen, deren Fertilität von uns nicht nachgeprüft worden war, verwenden wollten. Wir hätten damit nur Fehlerquellen und Unsicherheiten in unsere Experimente hineingebracht. Außerdem erwarteten wir nach unseren fast eindeutigen Versuchsergebnissen von einer Fortsetzung unserer Untersuchungen bei Kaninchen keine positiven Resultate mehr.

Da aber nach den Angaben anderer Autoren nach Implantation von Hodengewebe — wirksame Mindestmenge bei Kaninchen 2 gr nach Reiprich — mit 100 % Wahrscheinlichkeit Schwangerschaftsunterbrechung erreicht wurde, setzten wir unsere Versuche an Meerschweinchen fort, von dem Gedanken ausgehend, daß dieses Tier für unsere Versuche geeigneter sei. Seine Tragzeit von etwa 72 Tagen macht es möglich, die Gravidität in einem früheren Stadium zu erkennen und ihre Unterbrechung durch Hodenimplantation zu versuchen. Es wäre ja möglich, daß bei unseren Experimenten die Hodeneinpflanzung zu spät vorgenommen wurde, obgleich sie in Uebereinstimmung mit Reiprich früh genug erfolgte, um ein positives Ergebnis zu erzielen.

Serie I b.

4 Meerschweinchen, M 1, 2, 3, 4.

Die ausgewachsenen, geschlechtsreifen Versuchstiere 1, 2 und 3, die früher schon geworfen hatten, wurden in der Zeit vom 10. bis 15. VI. 31 mit 2 kräftigen, fruchtbaren Böcken zusammengesetzt. Nach vermutlich erfolgter Belegung wurden die 3 Meerschweinchen am 27. VI. laparotomiert, um einwandfrei festzustellen, ob sie schwanger waren. Die Laparotomie bestätigte die Trächtigkeit der Tiere.

Das 4. Versuchstier dieser Gruppe befand sich in einem weiter vorgeschrittenen Stadium der Schwangerschaft und wurde wegen der Empfindlichkeit dieser Tiere nicht laparotomiert, da die Trächtigkeit durch äußeres Betasten schon festgestellt werden konnte.

Alle 4 Meerschweinchen erhielten sodann je 4 große Hoden von 8 gesunden, geschlechtsreifen, erprobt befruchtungsfähigen Meerschweinchenböcken implantiert. Die Hoden wurden nach der auf

Seite 31 angegebenen Methode auf das Peritoneum unter die Bauchmuskulatur genäht.

Von den operierten Meerschweinchen waren am nächsten Morgen 2 verendet, anscheinend durch Narkosewirkung, darunter auch M 4, bei dem die Bauchhöhle nicht eröffnet worden war. Ein 3. Versuchstier ging in der folgenden Nacht ein, so daß aus dieser Serie nur ein Meerschweinchen übrig blieb.

Meerschweinchen 1

wog 690 gr; das Gewicht der 4 implantierten Hoden betrug zusammen 5,1 gr. Die Böcke, von denen die Hoden gewonnen waren, wogen 590 und 640 gr. Bei der Laparotomie wurden im rechten Uterushorn 2, im linken 1 Fruchtkammer gefunden. Dieses eine überlebende Meerschweinchen lag am 11. VII. morgens, also 14 Tage nach der Laparotomie, tot in seinem Käfig. Als Todesursache wurde bei der Sektion eine Pneumonie festgestellt. Die Untersuchung der implantierten Hoden und des graviden Uterus ergaben folgendes:

Die beiden Hoden auf der einen Bauchseite bildeten 2 völlig nekrotische, käsige Pfröpfe, eine Struktur war makroskopisch in ihnen nicht mehr zu erkennen, mikroskopisch nur noch in den zentralen Partien. Die beiden Hoden auf der anderen Bauchseite zeigten nur in den Randpartien dieselbe käsige Nekrose, während im Inneren makroskopisch noch trockenes Gewebe gut erkennbar war, das sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Hodengewebe mit erhaltenen Samenkanälchen erwies. Im Uterus fanden sich 3 Feten, die 3 Fruchtblasen waren erheblich größer als am Tage der Laparotomie. Die Schwangerschaft war makroskopisch vollkommen intakt, bei der mikroskopischen Untersuchung wurde kein Anhaltspunkt für eine bald zu erwartende Unterbrechung der Gravidität gefunden.

Mit den

Meerschweinchen M 5, 6, 7, 8

wurde der vorige Versuch, der mit dem baldigen Tod aller Tiere geendet hatte, wiederholt. Die 4 ausgewachsenen, geschlechtsreifen Weibchen wurden in der Zeit vom 3.—8. VII. 31 zu 2 kräftigen, fertilen Meerschweinchenböcken gesetzt und belegt. Die am 18. VII. vorgenommene Laparotomie ergab die Trächtigkeit aller Meerschweinchen. Anschließend wurden jedem Tier wieder je 4 Hoden von erwiesen fruchtbaren, ausgewachsenen Meerschweinchenböcken implantiert.

2 Meerschweinchen waren am nächsten Morgen tot, die beiden anderen blieben am Leben.

Meerschweinchen 5

wog 790 gr, bei der Laparotomie wurden 3 Fruchtkammern vorgefunden, 2 im linken, 1 im rechten Uterushorn. Diesem Tier wurden 4 Hoden von 2 erwiesen fertilen Meerschweinchenböcken implantiert. Die beiden Böcke hatten ein Gewicht von 610 und 630 gr, die 4 Hoden wogen zusammen 4,85 gr.

Meerschweinchen 6,

das bei der Operation 680 gr wog, erhielt die beiden Hoden von 2 ausgewachsenen, erprobt fruchtbaren Meerschweinchenböcken eingepflanzt. Die beiden Böcke wogen 580 und 620 gr, das Gewicht ihrer 4 Hoden betrug 5 gr.

Da am errechneten Ende der Trächtigkeit ein Wurf bei den beiden Tieren nicht erfolgte, wurden sie getötet.

Bei der Sektion wurden die implantierten Hoden vollkommen resorbiert, nur noch als dünne, braune Häutchen erkennbar, vorgefunden.

Die Uteri waren bei diesen Tieren leer und von normaler Größe.

Zusammenfassung über Serie I b.

Von den 8 Versuchstieren dieser Serie sind 5 Meerschweinchen ganz kurz nach der Operation verendet. Dasjenige von diesen 5, das die Laparotomie am längsten überlebte, wurde ungefähr 45 Stunden danach tot vorgefunden.

In der Zeit bis zum Tode der Tiere war eine Störung der Schwangerschaft nicht eingetreten, diese wurde bei der Sektion der verendeten Meerschweinchen makroskopisch und mikroskopisch noch intakt gefunden.

Ohne Zweifel war der Zeitraum bis zum Tode der Versuchstiere für eine von den implantierten Hoden ausgehende Hormonwirkung, die die Schwangerschaft unterbrechen konnte, zu kurz.

Besonders wichtig ist aber u. E., daß bei Meerschweinchen 1, das 14 Tage nach der Operation an einer Pneumonie einging, die Gravidität sich deutlich weiter entwickelt hatte. Von den implantierten Hoden konnte nach ihrem Zustand, in dem sie bei der Sektion vorgefunden wurden, eine Hormonwirkung nicht mehr erwartet werden, eine spätere Schwangerschaftsunterbrechung durch das männliche Sexualhormon erschien danach vollkommen ausgeschlossen. Solche völlig nekrotischen Hoden konnten nur noch toxisch wirken.

Dieser eine negative Fall beweist nach unserer Ansicht mehr als die beiden positiven Ergebnisse aus der Versuchsserie I b. Hierbei ist zu bedenken, daß die Laparotomie in Narkose eine höchst lebensgefährliche Operation für die empfindlichen Meerschweinchen ist (von 8 Tieren verendeten 5 sehr bald), so daß die bei M 5 und M 6 eingetretene Schwangerschaftsunterbrechung eher als Operationsfolge und nicht als Effekt des heterosexuellen Keimdrüsenhormons anzusehen ist. Eine sichere Schwangerschaftsunterbrechung von 100 % wurde jedenfalls auch bei Meerschweinchen durch Hodenimplantation von 4 Hoden zwischen dem 10. und 15. Tage der Gravidität nicht erreicht.

Außerdem legten die Versuchsergebnisse dieser Serie die Vermutung nahe, daß es sich dabei um toxische Effekte handeln könnte, die von dem implantierten Hodengewebe ausgeübt wurden. Aus diesem Grunde gingen wir zu Versuchen mit reinen Hodenextrakten über, um die Ballaststoffe, Eiweiß und Sperma, auszuschalten.

2. Versuchsgruppe.

Testikelextrakt Höchst-Injektionen.

Serie II a.

Kaninchen 6, 7, 8, 9.

Diese Serie bestand aus 4 ausgewachsenen, geschlechtsreifen, weiblichen Kaninchen. Eins davon befand sich bei Beginn des Versuches in einem vorgeschrittenen Stadium der Schwangerschaft, die 3 andern wurden am 18. V. 31 zu den Böcken gesetzt und bald besprungen. Die am 25. V. ausgeführte Probelaparotomie bewies die Trächtigkeit der Tiere. Die 4 Kaninchen dieser Serie wurden dann vom 26. V. ab täglich mit „Testikelextrakt Höchst" gespritzt.

Da $^1/_{20}$ ccm „Testikelextrakt Höchst" bei einer Maus schon einen lebensbedrohlichen Zustand hervorruft — die Maus gerät zunächst in ein Erregungsstadium, in dem sie dauernd und blindlings umherrennt, dann folgt ein Stadium der Lähmung mit verlangsamter Atmung und Benommenheit, bis die Maus schließlich wie erschlagen daliegt —, begann ich bei den Kaninchen mit Injektionen von 1 ccm.

„Testikelextrakt Höchst" wird von der I. G. Farbenindustrie A.-G. nach einem besonderen Verfahren aus Stierhoden hergestellt und nach der Hahnenkamm-Methode biologisch geprüft. 1 ccm des Extraktes enthält 2 Hahnenkammeinheiten (H.E.), eine Konzentration, die für ein Testispräparat unbedingt als hoch angesehen werden muß.

Als Einheit gilt diejenige kleinste Menge des Hormons, die 4 Tage hintereinander (täglich in 2 gleichen Teilen) subkutan gegeben, beim kastrierten Hahn eine Vergrößerung der Kammfläche um wenigstens 15 % hervorruft.

„Testikelextrakt Höchst" enthält die wirksame Hodensubstanz in 50 %iger Diaethylinlösung und kann intramuskulär und subkutan gegeben werden; für die intravenöse Injektion ist das Präparat nicht geeignet. Von Kaninchen wurden bei unseren Versuchen bis zu 8 ccm = 16 H.E. pro Injektion und Tag gut vertragen, von Meerschweinchen 2 ccm = 4 H.E.

Kurze Zeit nach Beginn der Einspritzungen großer Dosen zeigten sich bei den Versuchstieren Lähmungserscheinungen an den hinteren Extremitäten, wenn intraglutäal gespritzt worden war, eine stark verminderte Freßlust und, falls die Injektionen längere Zeit in größeren Dosen gegeben wurden, eine hochgradige Abmagerung und Apathie.

Kaninchen 6

befand sich bei Beginn der Injektionen am 20. Tage nach der Belegung, es wog 2600 gr, bei der Laparotomie am 15. V. 31 waren rechts und links je 3 Fruchtkammern im Uterus gezählt worden. Das Versuchstier erhielt vom 26. V.— 1. VI. 31 täglich je 1 ccm, am 2. VII. 1½ ccm, vom 3.—5. VII. je 2 ccm, zusammen also 14½ ccm = 29 H.E. des Testikelextraktes Höchst intramuskulär injiziert, ohne daß sich irgend welche Anzeichen schlechten Vertragens bemerkbar machten. In der Nacht vom 5. zum 6. VI. baute es ein Nest und warf 6 lebende Junge nach einer Tragzeit von 31 Tagen. Die Jungen entwickelten sich normal.

Kaninchen 7

wog bei der Probelaparotomie 2650 gr, hatte im rechten Uterushorn 3, im linken 2 haselnußgroße Fruchtkammern. Es war am 26. V., als mit den Injektionen begonnen wurde, 8 Tage trächtig. Vom 26. V. bis 1. VI. bekam es täglich 1 ccm, vom 2. bis 17. VI. täglich 2 ccm Testikelextrakt Höchst injiziert, im ganzen 34 ccm = 68 H.E. Am 19. VI. warf es 5 Junge, ohne ein Nest gebaut zu haben, nach 31 Tagen Tragzeit.

Alle Jungen waren bis zum 2. Tage tot, 3 davon hatte das Muttertier bis auf die Köpfe aufgefressen.

Kaninchen 8

wog 3400 gr. Nach Feststellung der Schwangerschaft durch Probelaparotomie, bei der rechts 3 und links 2 Fruchtkammern gezählt wurden, erhielt das Tier vom 8. Tage post coitum ab 1—2 ccm Testikelextrakt Höchst intramuskulär injiziert, zusammen 73 H.E. in 20 Tagen. Am 30. Tage der Trächtigkeit baute es ein Nest und warf 5 lebende Junge, die sich gut entwickelten.

Kaninchen 9,

das 3000 gr wog, und in dessen Uterus bei der Probelaparotomie 3 Fruchtkammern rechts gefunden worden waren, erhielt etwa dieselben Mengen Testikelextrakt Höchst wie Kaninchen 7 und 8 und diese auch in demselben Zeitraum: 70 H.E. in 21 Tagen. Am errechneten Endtermin der Schwangerschaft erfolgte kein Wurf. Eine Gravidität war durch Betasten nicht festzustellen. Da ein Abortus nicht bemerkt wurde, ist anzunehmen, daß das Tier entweder abortiert und die Feten aufgefressen hat, oder daß die Früchte im Uterus resorbiert worden sind.

Zusammenfassung über Serie II a.

K 9 hat als einziges Versuchstier dieser Serie nicht geworfen. Wodurch die Schwangerschaft bei ihm unterbrochen worden ist, entzieht sich unserer Kenntnis. Als Folge der Testikelextrakt Höchst-Injektionen kann sie nicht angesehen werden, weil 2 andere Kaninchen, die dieselbe Menge in demselben Zeitraum erhielten, die Gravidität ausgetragen und normal beendet haben. Aber selbst wenn die Unterbrechung der Trächtigkeit durch das injizierte Testikelhormon verursacht worden wäre, würde dieses eine positive Versuchsergebnis gegenüber den 3 absolut negativen nichts bedeuten.

Wir wendeten nun Testikelextrakt Höchst bei 2 Kaninchen in größeren Dosen an, um die Frage zu klären, ob man damit eine Schwangerschaft überhaupt mit Sicherheit unterbrechen kann.

Serie II b.

Kaninchen 10,

ein ausgewachsenes, kräftiges, gesundes Tier von 3300 gr Gewicht wurde am 24. VI. zum Bock gesetzt und sofort belegt. Durch die am 1. VII. vorgenommene Probelaparotomie wurde seine Schwanger-

schaft einwandfrei festgestellt: im linken Uterushorn waren 4 und im rechten 2 gut erbsengroße Fruchtkammern zu sehen. Vom 2. VII., also vom 8. Tage nach der Belegung ab, wurde das Versuchstier täglich mit Testikelextrakt Höchst injiziert. Es erhielt am 2. VII. 2 ccm, am nächsten Tage 4 ccm, ab 4. VII. täglich 5 ccm, im ganzen 104 ccm = 208 H.E. in 22 Tagen.

Am Ende der Tragzeit war das Kaninchen vollkommen abgemagert und an den hinteren Extremitäten gelähmt. Gefressen hatte es schon seit längerer Zeit schlecht, es wog noch 2600 gr. Da das gleichzeitig mit ihm belegte „Hodenkaninchen" K 5 in der Nacht vom 26. zum 27. VII. Junge geworfen hatte, Kaninchen 10 aber keine Anzeichen vom bevorstehenden Werfen aufwies, bei Betasten von außen Feten im Uterus auch nicht festzustellen waren, wurde es am 31. VII. getötet und seziert. Dabei wurde ein vergrößerter, leerer Uterus von 18,3 gr Gewicht gefunden. Im oberen Teil der Scheide waren 2 Knoten sicht- und fühlbar, bei denen es sich makroskopisch und mikroskopisch um Abortreste von 2 Feten handelte. (S. Abb. S. 55.)

Derselbe Versuch wurde mit

Kaninchen 11

vorgenommen. Dieses Mal begannen wir etwas später mit den Injektionen. Es handelte sich wieder um ein kräftiges, gesundes Tier von 3600 gr Gewicht, das am 8. VII. belegt und am 18. VII. laparotomiert wurde. Dabei wurde seine Schwangerschaft einwandfrei festgestellt: rechts und links je 2 haselnußgroße Fruchtkammern. Vom 24. VII. ab — also von der Mitte der Schwangerschaft an — spritzten wir dieses Versuchstier mit großen Dosen Testikelextrakt Höchst: 5—8 ccm = 10—16 H.E. pro Injektion und Tag intramuskulär. Im ganzen erhielt es 230 H.E. in 18 Tagen. Am errechneten Endtermin der Gravidität war der Allgemeinzustand des Tieres nicht ganz so schlecht wie der von K. 10. Ein Wurf erfolgte nicht. Da ein Abortus nicht beobachtet worden war, kann das Tier unbemerkt abortiert und die Feten aufgefressen haben; aber es besteht auch die Möglichkeit, daß die Früchte im Uterus resorbiert worden sind. Am 8. VIII. wurde das Kaninchen getötet. Die Sektion ergab einen vollkommen leeren, für das große Tier ziemlich kleinen, fast atrophischen Uterus, der mit Scheide, Eileiter und Ovarien 10,6 gr = $^1/_{278}$ seines Körpergewichts, wog.

Zusammenfassung über Serien II a und II b.

Während die täglichen Injektionen von 1—2 ccm Testikelextrakt Höchst, die am Beginn des 2. Drittels der Gravidität bei Kaninchen begonnen wurden, in 3 von 4 Versuchsfällen keinerlei Einfluß auf die Schwangerschaft ausübten, war das Ergebnis der beiden weiteren Versuche, die Trächtigkeit durch große Dosen dieses Extraktes vorzeitig zu beenden, absolut positiv.

Es muß aber trotz dieser positiven Resultate die außerordentlich wichtige Frage aufgeworfen werden, ob die Unterbrechung der

Schwangerschaft als spezifische Hormonwirkung aufzufassen ist, oder ob nicht die schwere Allgemeinschädigung der Tiere durch die Injektionen, die ganz offensichtlich war, zum Fehlwurf führte. In erster Linie war daran zu denken, daß es sich bei dieser schweren Schädigung der Versuchstiere um einen toxischen Effekt des Lösungsmittels Diaethylin handeln könnte. Aus diesem Grunde wurden nunmehr Kontrollversuche mit Diaethylin an Kaninchen ausgeführt, um nicht unnötig durch Wiederholung der Versuche Tiere zu opfern (siehe III. Versuchsgruppe).

Gleichzeitig mit diesen Testikelextrakt Höchst-Versuchen an Kaninchen lief ein solcher Versuch an Meerschweinchen.

Serie II c.

4 Meerschweinchen, M. 9, 10, 11, 12.

Die ausgewachsenen, geschlechtsreifen Tiere befanden sich in verschiedenen Stadien der Schwangerschaft. Eins davon stand kurz vor dem Wurf, bei dem zweiten war die Gravidität am Beginn des letzten Drittels, die beiden anderen waren zwischen dem 15. und 20. V. belegt worden. Die beiden ersten Versuchstiere wurden wegen der bekannten Empfindlichkeit dieser Tiere mit einer Laparotomie verschont, die 2 anderen wurden am 7. VI. laparotomiert und trächtig befunden.

Meerschweinchen 9

wog zu Beginn des Versuches 730 gr. Es war ein gesundes, kräftiges Tier und erhielt vom 8. VI. ab täglich 1 ccm = 2 H.E Testikelextrakt Höchst intraglutäal injiziert, im ganzen 8 ccm = 16 H.E. Am 16. VI. morgens hatte es 2 Junge geworfen. Die Jungen waren noch nicht ganz reif, blieben aber am Leben.

Meerschweinchen 10,

680 gr schwer, erhielt vom 8.—15. VI. je 1 ccm, vom 16.—22. VI. je 2 ccm Testikelextrakt Höchst täglich intramuskulär, im ganzen 20 ccm = 40 H.E. Am 23. VI. morgens hatte es 3 kleine, lebensunfähige Junge geworfen, von denen 2 sofort verendeten und das andere kurz darauf einging.

Meerschweinchen 11

hatte ein Gewicht von 570 gr, bei der Laparotomie wurden rechts und links je eine Fruchtkammer gefunden. Es erhielt vom 8. bis zum 15. VI. täglich je 1 ccm, vom 16. bis 29. VI. je 2 ccm Testikelextrakt Höchst injiziert, zusammen 34 ccm = 68 H.E., ohne daß ein Abort bemerkt wurde. Am 27. VII. lag dieses Versuchstier tot in seinem Käfig. Es war in der letzten Zeit aufgefallen, daß das Tier schlecht fraß, sehr stark abmagerte und sich eigenartig zutraulich benahm, was es früher nicht tat. Bei seiner Sektion wurde eine besondere Todesursache nicht festgestellt; der Uterus war deutlich atrophisch, eine Gravidität makroskopisch nicht festzustellen. Das eine Uterushorn war einwandfrei leer, das andere zeigte 3 nebeneinander

liegende, kleine, knötchenartige Verdickungen, die vielleicht resorbierte Fruchtkammern sein konnten. Die mikroskopische Untersuchung dieser Stellen ergab keine fetalen Bestandteile. Gewicht des Tieres bei der Sektion 475 gr, Gewicht der Geschlechtsorgane 0,8 gr = $^1/_{594}$ des Körpergewichts.

Meerschweinchen 12

wog 580 gr, die Laparotomie ergab im rechten Uterushorn 1 Fruchtkammer. Ihm wurde dieselbe Menge Testikelextrakt Höchst in demselben Zeitraum injiziert, wie M. 11: 68 H.E. in 22 Tagen. Es wurde, weil kein Wurf erfolgte, am errechneten Ende der Trächtigkeit getötet und seziert. Der Uterus war leer. Das Gewicht des Genitaltraktus 0,95 gr = $^1/_{600}$ des Körpergewichts.

Die Oberschenkel und Rücken dieser beiden Versuchstiere waren nach den Injektionen, die 22 Tage gegeben wurden, derart infiltriert und verhärtet, daß die Injektionskanüle kaum noch eingestoßen werden konnte, und selbst, wenn das gelang, spritzte nach Herausziehen der Kanüle die Injektionsflüssigkeit durch den hohen Druck, unter dem sie in dem harten Gewebe stand, in scharfem Strahl zurück. Die Versuche konnten daher nicht fortgeführt werden.

Zusammenfassung über Serie II c.

Bei Meerschweinchen 9 ist es sehr wahrscheinlich durch die Injektionen zu einem verfrühten Wurf gekommen; bei Meerschweinchen 10 wurde einwandfrei ein Abortus erzielt: die Jungen waren unreif und lebensunfähig. Die in den Meerschweinchen 11 und 12 festgestellte Schwangerschaft wurde unterbrochen.

Auch hier muß die Frage aufgeworfen werden, ob die Abortivwirkung dem männlichen Sexualhormon zuzuschreiben ist, oder ob sie die Folge einer durch Intoxikation hervorgerufenen Allgemeinschädigung der Tiere ist.

Nach unseren Erfahrungen mit den Kaninchen müsssen wir die Ursache der Schwangerschaftsunterbrechungen bei den viel empfindlicheren Meerschweinchen eher in der Allgemeinschädigung suchen.

3. Versuchsgruppe.

Kontrollversuche mit Diaethylin.

2 Kaninchen: K. 12 und K. 13.

Diese beiden Versuche wurden unternommen, um Klarheit darüber zu schaffen, ob es sich bei den mit Testikelextrakt Höchst gelungenen Schwangerschaftsunterbrechungen um eine Wirkung des männlichen Sexualhormons, das rein darin enthalten sein soll, gehandelt hat, und nicht etwa um einen toxischen Effekt durch das Lösungsmittel Diaethylin. Diaethylin ist ein Diaethyläther des Glyzerins (CH_2—OC_2H_5—CHOH—CH_2—OC_2H_5); es wird mit Wasser im Verhältnis 1 : 1 verdünnt und in dieser Verdünnung als Lösungsmittel für den Testikelextrakt Höchst verwendet.

Nach den Untersuchungen von Eveld, Bylsma u. a. über die pharmakologischen Wirkungen des Diaethylins verursacht es zuerst Wasserentziehung im Gewebe und weiter einen narkoseähnlichen Zustand.

Kaninchen 12

wog 3100 gr und wurde am 9. VII. 31 belegt. Vom 6. Tage nach der Begattung ab erhielt es täglich 2½—4 ccm Diaethylin intramuskulär injiziert. Die am 18. VII., also 10 Tage post coitum, vorgenommene Laparotomie ergab rechts 1, links 2 haselnußgroße Fruchtkammern. Im ganzen bekam das Tier 74,5 ccm Diaethylin + 74,5 ccm aqua dest. in 23 Tagen. Am Ende der Gravidität war es fast zum Skelett abgemagert und warf am 9. VIII. nach 30 Tagen Tragzeit 3 ausgewachsene, tote Junge, ohne ein Nest gebaut zu haben.

Das Tier zeigte schon 8 Tage nach Beginn der Injektionen deutlich verringerte Freßlust, beträchtliche Abmagerung, Benommenheit und Lähmung der hinteren Extremitäten. Da es sich nur schlecht wieder erholte nach Aufhören mit den Injektionen, und seine Lähmungen bestehen blieben, wurde es am 18. IX., 38 Tage p. p., getötet. Die Sektion ergab einen Genitaltraktus von 15,45 gr Gewicht bei 2850 gr Körpergewicht = $^1/_{180}$ seines Gewichtes.

Mit

Kaninchen 13

wurde ein zweiter Diaethylin-Kontrollversuch gemacht; bei ihm wurde mit den Injektionen am 8. Tage der Schwangerschaft begonnen. Das Tier wog 2800 gr, wurde am 9. VII. 31 zum Bock gesetzt und bald begattet. Bei der Probelaparotomie am 16. VII. konnte die Gravidität einwandfrei festgestellt werden; rechts 2, links 3 haselnußgroße Fruchtkammern.

Es wurden ihm vom 7. Tage nach der Befruchtung ab täglich 3—4 ccm Diaethylin eingespritzt, das mit derselben Menge aqua dest. verdünnt worden war, zusammen 139 ccm dieser Mischung in 20 Tagen.

Am 11. VIII. hatte das Tier Haare zum Nestbau gerupft, es erfolgte aber kein Wurf. Auch dieses Versuchstier war stark abgemagert und wog, als es am 18. IX. getötet wurde, noch 2220 gr. Bei der Sektion wurde ein vergrößerter Genitaltruktus von 14,3 gr Gewicht $= {}^{1}/_{155}$ des Körpergewichts gefunden; der Uterus war leer.

Zusammenfassung über die III. Versuchsgruppe.

In dem 1. Kontrollversuch mit Diaethylin ist mit derselben Menge des Lösungsmittels, die den Versuchskaninchen 10 und 11 mit dem Testikelextrakt Höchst eingespritzt wurde und bei ihnen einwandfrei zur Unterbrechung der Schwangerschaft führte, nur Tod der Feten, aber keine Unterbrechung der Gravidität erreicht worden. Das Tier warf am regelrechten Endtermin der Trächtigkeit ausgewachsene, tote Junge.

Bei dem 2. Kontrolltier ist durch ungefähr dieselbe Menge, die K. 10, 11 und 12 erhielten, und die in demselben Zeitraum gegeben wurde, vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft eingetreten. Ob das Tier abortiert und seine Früchte aufgefressen hat, oder ob eine Resorption der Feten in utero stattgefunden hat, können wir nicht beurteilen.

Offenbar sind die Versuchserfolge bei den beiden Kaninchen der toxischen Wirkung des Diaethylins zuzuschreiben bezw. der durch die Diaethylininjektionen hervorgerufenen Allgemeinschädigung. Wir sahen nach diesen Einspritzungen bei den Versuchstieren dieselben krankhaften Erscheinungen wie nach den Testikelextrakt Höchst-Injektionen: verringerte Freßlust, Abmagerung, struppiges Fell, Stumpfheit, Lähmungen der hinteren Extremitäten. 5 ccm reines Diaethylin, die ich zum ersten Male K. 12 in Unkenntnis der für die Injektion vorgeschriebenen und im Testikelextrakt Höchst angewendeten Verdünnung mittags injizierte, bewirkten bei dem Tiere einen viele Stunden anhaltenden Narkosezustand, aus dem es erst am nächsten Morgen wieder erwachte.

Nach diesen Ergebnissen mit Diaethylin ist auch die Frage nach der Schwangerschaftsunterbrechung mit Testikelextrakt Höchst als Folge einer heterosexuellen Keimdrüsenhormonwirkung problematisch.

Aus diesem Grunde haben wir mit einem anderen Hodenextraktpräparat „Testifortan" der Promontagesellschaft Hamburg, unsere Versuche fortgesetzt.

4. Versuchsgruppe.

Testifortan-Injektionen.

5 Kaninchen: K. 14, 15, 16, 17, 18.

4 von den ausgewachsenen, geschlechtsreifen Versuchstieren (K. 14—17) wurden am 27. V. 31 zu den Böcken gesetzt und begattet. Die am 5. VI. 31 ausgeführte Probelaparotomie ließ die Trächtigkeit aller Tiere erkennen. Vom folgenden Tage ab, also vom 10. Tage der Gravidität an, wurden sie täglich mit Testifortan injiziert. Sie erhielten bis zum Wurf pro Tag: K. 15: 1 Ampulle = 2 ccm, K. 16: 1—2 Ampullen = 2—4 ccm, K. 17: 1—3 Ampullen = 2—6 ccm.

Das männliche Sexualtherapeutikum Testifortan nach Magnus Hirschfeld und Bernhard Schapiro wird in einem besonders vorsichtigen Herstellungsverfahren von der chemischen Fabrik Promonta G. m. b. H. Hamburg gewonnen. Als Herstellungsmaterial dienen frische Hoden, die bei niedriger Temperatur im Vakuum getrocknet, außerdem Keimdrüsensäfte, die im Schnelltrockenapparat verarbeitet werden. Testifortan enthält zugleich Hodentrockensubstanz und Hodenextrakt, weil durch Trocknung der Keimdrüsen allein wirksame Hormone verloren gehen könnten. Es soll in dem Präparat möglichst der Gesamtkomplex der männlichen Sexualhormone erfaßt werden. Außer den Hormonen der Keimdrüsen befinden sich im Testifortan noch diejenigen des Hypophysenvorderlappens und der Nebenniere und noch einige aus technischen Gründen zweckmäßige Zusätze.

Testifortan wird biologisch geprüft. Als geeigneter biologischer Prüfungstest für männliches Sexualhormon haben sich die Vesikulardrüsen der Nager erwiesen, und zwar ist die 4 Wochen alte, kastrierte, männliche Maus das brauchbarste Testtier. Eine Mäuseeinheit (M.E.) ist die Hormonmenge, die in 8 Tagen injiziert, am 10. Tag 5 bestimmte Phänomene an den Vesiculardrüsen hervorruft:

1. normale Höhe der Epithelzellen,
2. ausgeprägte Sekretionsmerkmale,
3. Zellneubildung,
4. acidophiles Sekret im Lumen,
5. normale Gestalt und Anordnung der Chromosomen.

Daneben wird Testifortan auch nach einem Schnelltestverfahren geprüft. Die Prüfungsdosis wird in 3 Teilen innerhalb von 36 Stunden eingespritzt. 100 Stunden nach der 1. Injektion müssen die 4 ersten cytologischen Forderungen erfüllt sein.

Das Präparat zeichnet sich vor allem durch gute Verträglichkeit aus. Wir haben bei unseren Versuchen bis zu 12 ccm pro Tag und Injektion gegeben und niemals eine Störung des Allgemeinbefindens oder irgendwelche Nachwirkungen bei unsern Versuchstieren (Kaninchen) beobachtet. Ein Kaninchen erhielt insgesamt 230 ccm in 27 Tagen.

Kaninchen 14

wog bei Beginn der Injektionen nur noch 2050 gr; es schien krank zu sein und schied nach kurzer Zeit aus dem Versuche aus. Bald nachher ging es ein. Die Sektion ergab als Todesursache eine Lungenerkrankung; der Uterus war leer.

Kaninchen 15

wog 3050 gr; bei der Laparotomie wurden rechts 3, links 2 Fruchtkammern im Uterus gefunden. Es erhielt vom 10. VI. bis 27. VI. täglich je 1 Ampulle Testifortan, im ganzen 17 Ampullen = 34 ccm in 17 Tagen. Am 28. VI. morgens hatte es ein Nest gebaut und nach einer Tragzeit von 31 Tagen 5 lebende Junge geworfen. Die Jungen blieben alle am Leben und gediehen gut.

Kaninchen 16

hatte bei der Probelaparotomie, bei der links 2 und rechts 3 Fruchtkammern gezählt wurden, ein Gewicht von 3050 gr. Ihm wurden täglich vom 10.—19. VI. je 1 Ampulle, vom 20.—27. VI. je 2 Ampullen Testifortan intramuskulär injiziert, zusammen also 26 Ampullen = 52 ccm in 17 Tagen. Am 28. VI., nach einer Trächtigkeit von 31 Tagen, baute es ein Nest und warf 5 Junge, die am Leben blieben und sich gut entwickelten.

Bei

Kaninchen 17,

das 3200 gr schwer war, fanden sich bei der Probelaparotomie 3 Fruchtkammern, links 2, rechts 1. Vom 10.—15. VI. bekam es täglich 1 Ampulle Testifortan eingespritzt, vom 16.—21. VI. täglich 2 Ampullen, vom 22.—27. VI. täglich 3 Ampullen, insgesamt 36 Ampullen = 72 ccm in demselben Zeitraum wie die beiden vorigen Versuchstiere. Auch dieses Tier baute am 28. VI. ein Nest und warf 3 lebende Junge, bei denen normale Entwicklung beobachtet wurde.

Da wir mit kleineren und mittleren Dosen Testifortan bei 3 Versuchstieren keinen Einfluß auf die Schwangerschaft auszuüben vermocht hatten, wendeten wir Testifortan nunmehr in großen Dosen an.

Kaninchen 18.

Das 3100 gr schwere Tier wurde am 9. VII. belegt und vom 3 Tage nach der Begattung an täglich mit Testifortan injiziert. Am 18. VII. wurde die Probelaparotomie ausgeführt, die die Trächtigkeit des Tieres ergab. Es wurden 5 Fruchtkammern vorgefunden, links 3, rechts 2. Vom 11.—20. VII. erhielt es 3 Ampullen Testifortan, vom 20.—24. VII. 4 Ampullen, vom 25. VII.—10. VIII. 5 Ampullen täglich, im ganzen 115 Ampullen = 230 ccm in 28 Tagen. Das Kaninchen vertrug diese große Menge, ohne irgend eine Störung seines guten Allgemeinbefindens zu zeigen, und warf in der Nacht vom 10. zum 11. VIII. 1 ausgewachsenes Junges, das es morgens unter seiner Streu vergraben hatte. Ein Nest hatte es nicht gebaut. Das Junge war am nächsten Morgen tot. Andere Junge oder Reste von ihnen wurden nicht gefunden, wahrscheinlich hat sie das Muttertier aufgefressen, was bei Kaninchen, die zum 1. Mal werfen, gelegentlich vorkommt. Ein teilweiser Abortus, der nach Reiprich und Butomo vorkommen kann, ist kaum anzunehmen.

Das Versuchstier wurde am 18. VIII. getötet. Wir fanden bei der Sektion einen prallen, vergrößerten, livide verfärbten, leeren Uterus. Der Genitaltraktus wog 17,75 gr = $^1/_{194}$ des Körpergewichts.

Zusammenfassung.

Bei Kaninchen 14 ist ohne Zweifel durch die tödliche Erkrankung Abortus eingetreten. Die wenigen Injektionen Testifortan, die es bis zum Ausscheiden aus dem Versuche erhalten hat, können diesen nicht verursacht haben. Die Versuche an den Kaninchen 15, 16 und 17 haben ergeben, daß geringe und mittlere Dosen Testifortan keinerlei Einfluß auf die Schwangerschaft ausüben. Besonders wichtig ist, daß wir bei Kaninchen 18 auch mit großen Dosen Testifortan — 230 ccm — keine sichere Unterbrechung der Gravidität erzielen konnten.

Gesamtergebnis und kritische Betrachtung.

I.

Nach Implantation lebenswarmer Hoden von ausgewachsenen, geschlechtsreifen, erprobt befruchtungsfähigen Kaninchenböcken in trächtige Kaninchen am 8.—10. Tage nach der Belegung wurde die Unterbrechung der Schwangerschaft nur in einem von 4 Fällen beobachtet (K. 4). Ob dieselbe aber als Wirkung des heterosexuellen Keimdrüsenhormons anzusehen ist, erscheint fraglich, weil die Gravidität in einem anderen Falle, in dem wir etwa die doppelte Menge Hodengewebe implantierten, ausgetragen und normal beendet wurde (K. 5).

Bei Meerschweinchen führte die Feststellung der Trächtigkeit durch Laparotomie und Einpflanzung lebenswarmer Hoden von erwiesen fertilen Meerschweinchenböcken in gravide Weibchen 10—15 Tage nach der Begattung in 75 % der Versuchsfälle zum Tode der Tiere kurz nach der Operation.

Bei einem überlebenden Meerschweinchen war die Gravidität 14 Tage nach der Implantation von 4 Hoden noch intakt und deutlich weiter entwickelt als am Tage der Laparotomie.

Die bei 2 anderen Meerschweinchen erfolgte Schwangerschaftsunterbrechung muß nach den Erfahrungen mit diesen Versuchstieren eher als Folge der Narkose, denn als Wirkung des männlichen Sexualhormons angesehen werden.

II.

Geringe Mengen von Testikelextrakt Höchst (bis 73 H.E.) hatten bei 3 von 4 Kaninchen keinen Einfluß auf die Trächtigkeit.

Die durch große Gaben dieses Hodenextraktes (bis zu 230 H.E. bei Kaninchen und 68 H.E. bei Meerschweinchen) erzielte Unterbrechung der Schwangerschaft wurde auch durch das Lösungsmittel des Extraktes „Diaethylin" allein erreicht und ist mit größter Wahrscheinlichkeit nicht als hormonaler Effekt, sondern als Folge der durch die Injektionen verursachten, schweren Allgemeinschädigungen der Versuchstiere aufzufassen.

III.

Mit Testifortan-Injektionen gelang die Unterbrechung einer Gravidität bei Kaninchen weder mit geringen noch mit großen Dosen (bis zu 230 ccm).

Unsere Versuchsergebnisse stehen durchaus im Gegensatz zu denen anderer Autoren, vor allem Reiprichs.

Es ist uns weder mit Hodenimplantationen, noch mit Hodenextraktinjektionen eine sichere Unterbrechung der Schwangerschaft gelungen.

Man kann uns mit Recht den Vorwurf machen, daß unsere Versuche nur an einem kleinen Tiermaterial durchgeführt worden sind.

Unsere zwar wenigen, aber negativen Versuchsergebnisse ließen es fraglich erscheinen, ob wir durch Fortsetzung der Experimente zu anderen Resultaten kommen würden. Auch die gesamte Literatur bietet nicht die hinreichend große Zahl von Tierexperimenten, in denen der Versuch der Unterbrechung einer Gravidität durch das heterosexuelle Keimdrüsenhormon zu einwandfrei positiven Resultaten geführt hat, daß sie uns überzeugen könnten.

Wir lehnen die Möglichkeit einer Schwangerschaftsunterbrechung durch spezifische Hodensubstanzen nicht ab, wir halten sie aber noch nicht für erwiesen. Die ganze Frage ist u. E. noch ein akademisches Problem, da der exakte Beweis im Tierexperiment noch fehlt.

Versuche am Menschen, wie sie schon von R e i p r i c h gemacht wurden, sind nicht nur verfrüht, sondern durchaus abzulehnen.

Erst wenn es gelingt, einwandfreie, konzentrierte Hodenpräparate ohne Zusatz allgemeinschädigender, toxisch wirkender Lösungsmittel herzustellen, dürften Aussichten vorhanden sein, der Lösung dieses Problems näher zu kommen. Vorerst sind uns die männlichen Sexualhormone noch nicht einmal in ihrer normalen biologischen Wirkung restlos bekannt.

Am Schlusse meiner Arbeit danke ich Herrn Geh. Med.-Rat Professor Dr. med. E. Kehrer für die Ueberlassung des Themas und für die freundliche Uebernahme des Referats und Herrn Privatdozent Dr. med. H. O. Neumann für die Anregungen im Verlaufe der Versuche, für die jederzeit bereitwillige und liebenswürdige Unterstützung bei den Operationen und bei der Durchsicht und Beurteilung der mikroskopischen Präparate.

Literaturverzeichnis.

Aschheim, S. und Zondek, B. Experimentelle Untersuch. über die Funktion und das Hormon des Ovariums. Klin. Wo. Nr. 29 — S. 1388 — 1925.

Aschner, B. Die Blutdrüsenerkrankungen des Weibes und ihre Bezieh. z. Gyn. u. Geb. — Wiesbaden 1918.

— Beziehungen der Drüsen mit innerer Sekretion zum weiblichen Genitale. In Halban-Seitz Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. I, 1924.

Ask-Upmark, M. Erik. Le corps jaune est-il nécessaire pour l'accomplissement physiologique de la gravidité humaine. Acta obstetr. et gynecol. scandinav., Bd. 5, H. 3/4, S. 211—229 — 1926 — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., Bd. 12, S. 120.

Bell, Blair, zit. nach Trendelenburg.

Bernard, W. La thyroïde au cours de la grossesse. — Rev. franç. d'endocrinel., Jg. 5, Nr. 6, S. 395—452 — 1927 — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn. XIV., S. 392.

Blumenthal zit. nach Döderlein.

Butomo, W. Ueber die Wirkung des Serums nichtkastrierter Tiermännchen auf die Schwangerschaft bei Kaninchen. Klin. Wochenschr. 1928, Nr. 47, S. 2253—2254.

Carloni, E. Sull' influenza determinata dagli stati sperimentali d'iper e d'ipotiroidismo, sulla durata delle gravidanza e sullo sviluppo del feto. Arch. Ostetr. 17 (49—64). Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., 1930, XVIII, S. 88.

Caro zit. nach Döderlein.

Christofoletti zit. nach Halban-Seitz. Biol. u. Path. des Weibes. Bd. VII, 1927.

Clute, Howard M., and Donald, H., Daniels. Hyperthyroidism and pregnancy. — Amer. J. med. Sci. 179, 477—482. Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVIII, S. 450.

Da Re, Ottorino. Rapporti fra funzione del corpo luteo ed evoluzione della gravidanza. — Arch. di Fisiol. 26, 243—274, 1928. Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XV, S. 119.

Davis zit. nach H. O. Neumann.

Dittler, Rudolf. Studie zur Physiologie der Befruchtung I — Zeitschr. f. Biol., Bd. 72 — 1920.

— Sterilisierung durch Spermazufuhr. Münchener med. Wochenschr. 1920, Nr. 52, 1496—1498.

— Studien zur Physiologie der Befruchtung II — Zeitschr. f. Biol., Bd. 76 — 1922.

Döderlein, Gustav. Experimenteller Hyperthyreoidismus und seine Wirkung auf Fortpflanzung und Nachkommenschaft. Arch. f. Gyn., Bd. 133, H. 3, S. 680—715, 1928.

Dohrn, Max. Zur Biologie des weiblichen Keimdrüsenhormons. Wiener klin. Wochenschr. 1928, S. 1311—1315.

Dragstedt, Lester R., A. C. Sudan and Kenneth Philiips. Studies on the pathogenesis of tetany. IV. The tetany of oestrus, pregnancy and lactation. Americ. journ. of physiol. Bd. 69, Nr. 3, S. 477—497 — 1924. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn. 1926, Bd. 9, S. 517.

Engle, Earl, I., and Camille Mermod. The effect of daily transplantation of the anterior lobe on the course of pregnancy in the rat and mouse. — Amer. J. Physiol. 85, 518—526 — 1928. — Ber. f. d. ges Geb. u. Gyn., XV, S. 120.

K. Ehrhardt u. Wm. A. Simunich. Tierexperimentelle Studien über akute und chronische Hypophysin-Intoxikationen. — Klin. Wochenschr., Jg. 6, Nr. 36, S. 1699—1700 — 1927.

Ehrhardt. Hypophysenvorderlappenimplantationen bei graviden Tieren. - Bericht auf dem mittelrheinischen Gynäkologenkongreß Dez. 1927 Halban-Seitz. — Biol. u. Path. des Weibes, Bd. VIII, 3. Teil.

Ehrhardt, Karl. und Hans Wiesbader. Intradurale Hypophysininjektionen während der Schwangerschaft. (Ein Beitrag zur Aetiologie der Geburt.) — Münch. med. Wochenschr., Jg. 74, Nr. 43, S. 1827—1829 — 1927.

Evans, Herbert M. and Miriam E. Simpson. Impairment of the birth mechanism due to hormones from the anterior hypophysis. — Proc. soc. exper. Biol. a. Med. 26, 595—597 — 1929. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVI, S. 859 — 860.

Fels, Erich. Experimentelle Studien an Parabiose-Tieren über Physiologie u. Biologie der Sexualhormone. — Arch. f. Gyn., 1929, Bd. 138, S. 16—76.

Fogelson, S. J. The non-specific antigenic effect of spermatozoa upon fertility. — Surg. gynecol. a. obstetr. Bd. 42, Nr. 3, S. 374—378 und 443—444 — 1926. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., X, S. 458.

Fränkel, L. Die Funktion des Corpus luteum. — Arch. f. Gyn. 1903, Bd. 68, S. 438—545.

— Neue Experimente zur Funktion des Corpus luteum. — Arch. f. Gyn. 1910, Bd. 91, S. 705—761.

— Physiologie der weibl. Genitalorgane. — In Biol. u. Path. des Weibes von Halban-Seitz, Bd. 1924.

Fränkel, L., und E. Fels. Ueber das weibliche Sexualhormon. II. Neue Beobachtungen über Wirkung und Wert der Sexualhormon-Präparate. Ergänzende Untersuchungen. — Deutsche med. Wochenschrift, Jg. 53, Nr. 51, S. 2156—2158 — 1927.

Fruhinsholz, A. Syndrome surrénal mortel à type addisonien en rapport avec la puerpéralité. — Gynécol. et obstétr., Bd. 12, Nr. 6, S. 437—448, 1925. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., Bd. X, S. 208.

Ginsti u. Houssay zit. nach Trendelenburg.

Goormaghtigh, N. Phénemènes de suppléance dans l'ovaire de la chienne gravide. Cpt. rend des séances de la soc. de biol. Bd. 93, Nr. 20, S. 53—55 — 1925. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., Bd. 9, 517—1926.

Gräfenberg. Zur Biologie der Placentarextrakte. — Arch. f. Gyn. 137, S. 742—743 und 752—774 — 1929.

Halstedt zit. nach Döderlein.

Harris, Reginald G. Effect of bilateral ovariectomy upon the duration of pregnancy in mice. — Anat. record Bd. 37, Nr. 1, S. 83—93, 1927. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XIV, S. 133.

Hartmann, Carl. Relation of the ovary to the gravid uterus in the aplacental opossum. — Americ. J. physiol., Bd. 63, Nr. 3, S. 423—424 — 1923. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., I, S. 512.

Hashimoto zit. nach Trendelenburg.

Haterius, H. O. and W. O. Nelson. Experimental study of ovariectomy and transplantation in the pregnant albino rat. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med., 26, 659—660 — 1929. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn. 1929, XVI, S. 626.

Herrick, Earl H. The duration of pregnancy in guinea-pigs after removal and also after transplantation of the ovaries. — Anat. Rec. 39, 193—200, 1928. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XV, S. 121/122.

Knaus, Hermann. Die Beziehungen der Schilddrüse zu den weiblichen Genitalorganen und zur Schwangerschaft. Eine experimentelle Studie. — Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. 131, S. 412—424, 1924.

— Zur Physiologie des Corpus luteum.
1. Mitteilung 1929, Arch. f. Gyn., Bd. 138, S. 201—216,
2. Mitteilung 1930, ebenda, Bd. 140, S. 181—190,
3. Mitteilung 1930, ebenda, Bd. 141, S. 374—403.

Koster, S., zit. nach Trendelenburg.

Kubo, F. Effect of excessive corpora lutea on pregnancy and labour. — Jap. J. Obstetr. 12., 127—129 — 1929. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVI, 858.

Kurdinowsky, E. M. Der Geburtsakt, am isolierten Uterus beobachtet. Adrenalin als ein Gebärmittel. — Archiv f. Gyn. 73, S. 425.

Kusuda, Shoji. Ueber eine seltene Indikation zur Ovariektomie in der Schwangerschaft. — Archiv f. Gyn., Bd. 124, S. 269—278.

Lanz zit. nach Döderlein.

Laquer, Fritz. Dresden u. Leipzig, Verlag Theodor Steinopf 1928. Hormone und innere Sekretion.

Marek, Richard. Kastration bei beginnender Schwangerschaft. Rozhledy v. chir. a. gynaekol., Jg. 4, H. 3, S. 129—137. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XI, S. 702.

Maurizio, Eugenio. Dell' influenza esercitata dal corpo luteo sul decorso della gravidanza. — Riv. ital. ginec., 8, 433—442, 1928. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XV, S. 679.

Miklos, Ladislaus. Experimentelle Verlängerung der Schwangerschaft mittels Corpus luteum-Extrakten. — Zentr.Bl. f. Gyn. 1930. S. 1755-1757.

Mussey, Robert D., William A. Plummer and Walter M. Boothby. Pregnancy complicating exophthalmic goiter and adenomatous goiter with hyperthyroidism. — Journ. of Americ. med. assoc., Bd. 87, Nr. 13, S. 1009—1012 — 1926. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XI, S. 773/74.

Neumann, H. O. Schwangerschaft und Geburt nach Vermännlichung und Wiederverweiblichung. Deutsche mediz. Wochenschr. 1931, Nr. 32.

Nürnberger, Ludwig. Fehlgeburt und Frühgeburt. — In Biol. u. Path. des Weibes von Halban u. Seitz, Bd. 1927.

Pack, G. and Barber, D. The placentel transmission of insulin from fetus to mother. — Amer. J. Physiol. 92, 271—274. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn. 1930, Bd. XVIII, 713/14.

Panizza, B. La determinazione sperimentale del sesso e la sterilita sessuale per via ormonica. — Arch. di Fisiol. 28, S. 51—68, 1930. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVIII, 572.

Parkes, A. S. The role of the corpus luteum in the maintenance of pregnancy. — J. of Phys. (5, S. 341—349, 1928. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn. XV, S. 119.

Patrick, Fritz, zit. nach Halban-Seitz, Biol. u. Path. des Weibes, Bd. VII. 1. Teil.

Perez, Velasco B. Studien einiger Schwangerschaftshormone gelegentlich zweier Fälle von Exstirpation des Corpus luteum. — Med. ibera 1929 II, 193—200. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVII, S. 249/50.

Pighini, Giacomo. L'azione dei succhi tiroidei sul feto e sull' utero gravido. — Policlinico, sez. med., Jg. 32, H. 7, S. 334—337. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., IX, S. 88.

Pighini, Giacomo and Alberto Colonna. The abortive action of liquor folliculi. — Endocrinology 13, 393—394 — 1929. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVII, S. 341/42.

Pratt, J. P. Corpus luteum in its relation to menstruation and pregnancy. — Endocrinology, Bd. 11, Nr. 3, S. 195—208 — 1927. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XIII, S. 607.

Ramirez-Corria zit. nach Trendelenburg.

Reiprich, Woldemar. Der inkretorische Einfluß der männlichen Geschlechtsdrüse auf Empfängnis und Schwangerschaft. Mediz. Klin. Jg. 24, Nr. 19, S. 728, 1928.

— Der Einfluß des männlichen Sexualhormons auf weibliche Generationsorgane und Gestationsvorgänge. — Arch. f. Gyn., Bd. 136, S. 417—443 — 1929.

— Experimenteller Hyperfeminismus. Seine Bedeutung für weibliche Generationsorgane und Gestation. — Arch. f. Gyn. 141, S. 30—46 — 1930.

Rogoff, J. M. and G. N. Stewart. Studies on adrenal insufficiency III. The influence of pregnancy upon the survival period in adrenalectomized dogs. — Americ. Journ. of physiol., Bd. 79, Nr. 2, S. 508—535 — 1927. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XII, S. 660.

Roetter, E. Zur Frage von der Wichtigkeit des Corpus luteum für das Fortbestehen der Gravidität. — Inaug.-Dissertation Erlangen 1918.

Schlagenhaufer zit. nach Döderlein.

Schütz, Franz. Zur Frage: Innere Sekretion und Schwangerschaft. I. Mitt. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 216, H. 3, S. 341—352 — 1927.

Scibelli, Mario. Il comportamento del sistima reticolo — endoteliale nell 'utero di cavia gravida ed a riposo sotto l'azione di estrattio o innesti plancentari. — Arch. Ostetr. 16, 339—358 — 1929. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVI, S. 654.

Seitz, L. Innere Sekretion und Schwangerschaft. — Leipzig, Verl. von I. A. Barth, 1913.

— Die Placenta als innersekretorisches Organ und ihre biologischen und pathologischen Auswirkungen auf den weiblichen Körper. — Münch. med. Wochenschr. 1931, Nr. 21.

Sievers, H. Untersuchungen über die chemische Physiologie der Placenta mit besonderer Berücksichtigung des Vorkommens von Cholin in der Placenta. — Z. Biol. 87, 319 u. 88, 145 — 1928.

Smith, Margaret, G. On the interruption oft pregnancy in the rat by the injection of ovarian follicular extract. Bull. of the Johns Hopkins hosp., Bd. 39, Nr. 4, S. 203—214 — 1926. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XI, S. 700.

Strassmann zit. nach H. O. Neumann.

Stübler-Brandess zit. nach H. O. Neumann.

Szarka, Sandor. Hormonale Verhältnisse während der Schwangerschaft bei Fehlen der Eierstöcke. — Zbl. f. Gyn. 1930, 2211—2213.

Teel zit. nach Zondek: Die Hormone des Ovariums und des Hypophysen-

Trendelenburg, Paul. Die Hormone. Ihre Physiologie und Pharmakologie. Berlin 1929, Verlag Jul. Springer.

Vogt, E. Ueber hormonale Sterilisierung weiblicher Tiere mit Insulin. — Med. Klin., Jg. 23, Nr. 15, S. 557 — 1927.

Wagner, v., zit. nach Döderlein.

Waldstein, Edmund. Frühkastration in der Schwangerschaft. Zur Genese des Ovarialhormons. Zentralbl. f. Gyn. 1929, 1305—1313. vorderlappens (1931).

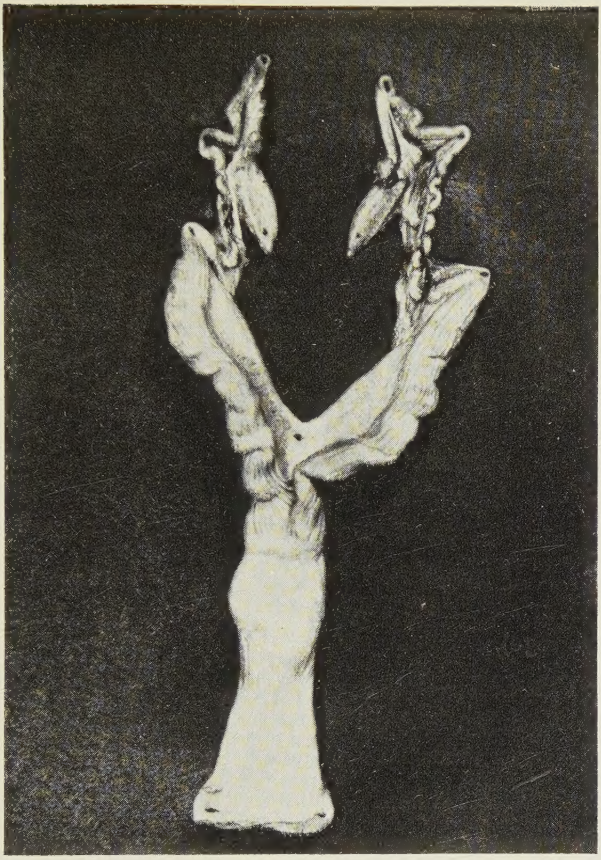
Winter, Egon Werner. Beitrag zur inneren Sekretion des Corpus luteum. Arch. f. Gyn. 1930 — 141 — S. 548—556.

Wislanski, Kasimierz. Das Problem der zeitweisen Sterilität. — Ginek. polska 9, 17—32, und franz. Zusammenfassung. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVIII, S. 494.

— Au sujet du problème de la stérilisation temporaire Gynéc. et Obstétr. 21, 162—166 — 1930. — Ber. f. d. ges. Geb. u. Gyn., XVIII, S. 117.

Zondek, Bernhard und S. Aschheim. Ovulation in der Gravidität — ausgelöst durch Hypophysenvorderlappenhormon. — Endokrinologie, Bd. 1, H. 1, S. 10—22 — 1928.

Zondek, Bernhard. Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. — Berlin, Verlag von Julius Springer, 1931.



Vagina — Uterus — Tuben — Ovarien von Kaninchen 10.

Belegt am 23./24. VI. 31.

Probelaparotomie am 1. VII. 31, trächtig.

Gespritzt ab 2. VII. 31 mit Testikelextrakt Höchst bis zum 23. VII. 31, im ganzen mit 208 Hahnenkammeinheiten in 22 Tagen.

Am 31. VII. 31 getötet, weil kein Wurf erfolgt war. Gewicht des Versuchstieres bei der Sektion: 2600 gr; Gewicht seines Genitaltraktus: 18,3 gr = $^1/_{148}$ des Körpergewichts.

Im oberen Teil der Vagina 2 Knoten (Abortreste).

H. Lebenslauf

Am 12. Oktober 1890 bin ich in Elgershausen, Kreis Kassel, als Sohn des Försters H. Hofmeister geboren.

Ich besuchte die Volksschule meines Heimatdorfes bis zum 14. Lebensjahre und kam dann in die Präparandenanstalt und das Lehrerseminar in Homberg (Bez. Kassel), wo ich 1911 die Lehrerprüfung ablegte.

Nach kurzer Tätigkeit als Lehrer bereitete ich mich auf die Reifeprüfung vor, die ich im Februar 1913 an der Oberrealschule I in Kassel bestand. Anschließend studierte ich Philosophie und Medizin in Marburg (1) — Berlin (2) — Marburg (1). Im März 1915 wurde ich zum Heeresdienst einberufen und war 4 Jahre als Infanterist und Infanterieoffizier im Felde. 1915 verheiratete ich mich mit Hedwig Liese, Tochter des Kaufmanns Ernst Liese in Homberg (Bez. Kassel).

Nach dem Kriege konnte ich mein Studium erst im W.S. 1923/24 wieder aufnehmen, in der Zwischenzeit war ich als Lehrer in Renda (Kreis Eschwege).

Außer 1 Semester in Wien (S.S. 28) erledigte ich mein weiteres Studium in Marburg. Im S.S. 26 bestand ich hier das Physikum und im W.S. 29/30 das medizinische Staatsexamen.

Als Medizinalpraktikant arbeitete ich im Mecklenburg-Strelitz'schen Landeskrankenhaus Karolinenstift in Neustrelitz (Chefarzt: Professor Dr. Hartert).

Die Approbation als Arzt erhielt ich am 1. II. 31.

Vom 1. V.—30. IX. 31 war ich als Hilfsarzt an der Universitäts-Frauenklinik (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. med. E. Kehrer) in Marburg.

Meine medizinischen Lehrer waren: Arndt, Bonhoff, Brock, Burckhardt, Chvostek (Wien), Dittler, Eimer, Eiselsberg (Wien), Freudenberg, Göppert, Gürber, Grüter, Hajek (Wien), Hildebrand, Hohenegg (Wien), Jacobshagen, H. Katz (Wien), E. Kehrer, Kerl (Wien), Klapp, Kretschmer, Loebell, Moog, E. Müller †, Nauk, Naujoks, H. Neumann (Wien), H. O. Neumann, Peham † (Wien), Ruete, Schenk, Schubert, Schwenkenbecher, Sternberg (Wien), Uffenorde, Veit, Versé, Wiedhopf.